

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1927

THÈSE

N°

230

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean GUEX

Né le 10 avril 1898 à Bayonne (Basses-Pyrénées)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'HÉMOGLOBINURIE PAROXYSTIQUE

Président : M. LEMIERRE, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1927

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1927

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean GUËX

Né le 10 avril 1898 à Bayonne (Basses-Pyrénées)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'HÉMOGLOBINURIE PAROXYSTIQUE

Président : M. LEMIERRE, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1927

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECENE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
	N...
Clinique médicale	BEZANÇON.
	ACHARD.
	WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TESSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire	ROUVIÈRE.
Professeur sans chaire	BRANCA.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI . . .	Pathologie médicale.
AUBERTIN . . .	Pathologie médicale.
BASSET . . .	Pathologie chirurgicale.
BAUDOUIN . . .	Pathologie médicale.
BINET . . .	Physiologie.
BLANCHETIÈRE . . .	Chimie biologique.
BROCQ . . .	Pathologie chirurgicale.
BRULÉ . . .	Pathologie médicale.
CADENAT . . .	Pathologie chirurgicale.
CHABROL . . .	Pathologie médicale.
CHAMPY . . .	Histologie.
CHIRAY . . .	} Pathologie médicale.
CLERC . . .	
DEBRÉ . . .	Hygiène.
I. de JONG . . .	Anatomie pathologique.
DOGNON . . .	Physique.
DONZELOT . . .	Pathologie médicale.
DUVOIR . . .	Médecine légale.
ECALLE . . .	Obstétrique.
FIESSINGER . . .	Pathologie médicale.
GARNIER . . .	Pathologie expérimentale.
GATELLIER . . .	Pathologie chirurgicale.
HARVIER . . .	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER . . .	Urologie.

MM

HOVELACQUE . . .	Anatomie.
HUTINEL . . .	Pathologie médicale.
JOYEUX . . .	Parasitologie.
LABBÉ (Henri) . . .	Chimie biologique.
LARDENNOIS . . .	Pathologie chirurgicale.
LEMAITRE . . .	Oto-rhino-laryngologie.
LEVY-SOLAL . . .	Obstétrique.
HERMITTE . . .	Pathologie mentale.
LIAN . . .	Pathologie médicale.
MATHIEU . . .	Pathologie chirurgicale.
METZGER . . .	Obstétrique.
MONDOR . . .	Pathologie chirurgicale.
MOURE . . .	Pathologie chirurgicale.
MULON . . .	Histologie.
PHILIBERT . . .	Bactériologie.
QUÉNU . . .	Pathologie chirurgicale.
RICHET Fils . . .	Physiologie.
SÉZARY . . .	Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY-RA- DOT (Pasteur) . . .	Pathologie chirurgicale.
VAUDESCAL . . .	Obstétrique.
VELTER . . .	Ophtalmologie.
VERNE . . .	Histologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

GOUGEROT . . .	Pathologie médicale.
GUÉNIOT . . .	Obstétrique.

MM.

RETTERER . . .	Histologie.
TANON . . .	Pathologie médicale.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALGLAVE . . .	} Clinique chirurgicale.	LÉRI	} Clinique médicale.
AUVRAY . . .		LÉPER	
CHEVASSU . .		MOCQUOT . . .	} Clinique chirurgicale.
LIENEL-LAVASTINE . .	Clinique médicale.	PROUST . . .	
LE LORIER . .	Clinique obstétricale.	SCHWARTZ . . .	
LEREBOULLET . . .	Clinique médicale infantile.	VILLARET . . .	Clinique médicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé	} Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	
CHAILLEY-BERT	Stomatologie.
LEDOUX-LEBARD	Education physique.
	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A M. LE PROFESSEUR LEMIERRE

Professeur de Bactériologie à la Faculté
Médecin de l'Hôpital Bichat

*qui nous a donné le sujet de cette thèse
et qui nous a fait l'honneur d'en
accepter la présidence.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX
DE PARIS ET DE STRASBOURG

MM. BARD
FUNCK-BRENTANO
HARTMANN
HUDELO
P. MATHIEU
MERKLEN
STOLZ

A MM. LES DOCTEURS
DE GAUDARD D'ALLAINES, RABUT

A MON AMI KOURILSKY
Ancien interne des Hôpitaux de Paris

*qui m'a aidé à réaliser ce travail avec
une obligeance qui ne s'est jamais
démentie.*

AVANT-PROPOS

Nous avons eu l'occasion d'observer, grâce à la bienveillance de M. le P^r LEMIERRE, dans son service de l'hôpital Bichat, et avec la collaboration de M. KOURILSKY, interne du service, un cas d'hémoglobininurie paroxystique qui nous a paru remarquable par plusieurs côtés et dont nous exposerons l'observation.

Sa nouveauté réside en deux points :

D'une part l'hémoglobininurie paroxystique s'accompagne d'ictère hémolytique continu, même dans l'intervalle des accès.

D'autre part il s'agit d'une lésion globulaire caractérisée par une fragilité globulaire vis-à-vis du sérum normal, sans réaction de Donath et Landsteiner.

La réunion de ces deux faits nous paraît intéressante. Les observations d'hémoglobininurie paroxystique se comptent. Ceci nous a incité à entreprendre des recherches à ce sujet.

Nous exposerons d'abord notre observation, et dans une deuxième partie, nous rechercherons dans la littérature les observations qui s'en rapprochent,

Explication des Abréviations employées

H. = Hémolyse.

Hb. = Hémoglobine.

H. P. = Hémoglobinurie paroxystique.

R. D. L. = Réaction de Donath et Landsteiner.

R. G. = Résistance globulaire.

R. W. = Réaction de Wassermann.

CHAPITRE I

A. — Etude clinique

M..., âgé de 32 ans, tourneur, entre à l'hôpital le 9 février 1926 pour un syndrome d'ictère et d'hémoglobi-nurie.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS.

Diphtérie à dix ans.

A 17 ans lésions cutanées de la verge, sans adénite, vues seulement par un pharmacien, guéries en huit jours par applications de pommade au calomel. La réaction de Wassermann faite à diverses reprises a toujours été négative.

Marié. Un enfant de 10 ans porteur d'une lésion valvulaire d'étiologie indéterminée. Sa femme fait ensuite une fausse-couche spontanée.

La malade n'a jamais quitté la France. N'a jamais eu de paludisme.

ANTÉCÉDENTS HÉRÉDITAIRES.

Parents bien portants. Rien à signaler.

Histoire de la maladie avant l'entrée à l'hôpital

Le début de la maladie actuelle remonte à 1919. M..., bien portant jusqu'à cette époque, est pris sans cause apparente, d'un malaise général, se manifestant par des courbatures à prédominance lombaire, une élévation de la température, enfin une angine.

Peu après ses téguments et surtout ses muqueuses présentent une teinte ictérique. En même temps les urines sont foncées, le malade n'est pas constipé, mais ne se rappelle pas si ses selles étaient ou non normalement colorées. Il reste alité pendant quelques jours. Puis après une semaine de repos il reprend son travail. L'ictère disparaît en quinze jours.

Depuis lors, le malade a eu des crises semblables, trois à quatre fois par an. Ces crises présentent toutes avec plus ou moins d'intensité les mêmes caractères. Leur début a lieu en général pendant la nuit.

Les plus intenses débutent par des frissons nocturnes avec sueurs, sensation de malaise général, courbature, fièvre, angine.

Le lendemain au réveil les urines sont rares et très foncées : du rouge sanglant au noir. Cette teinte s'atténue à chaque miction.

En même temps que cette coloration des urines, apparaît un ictère qui persiste 4 à 5 jours sans prurit, ni modification nette du côté des selles. Cet ictère domine le tableau morbide au point de retenir presque seul l'attention du malade et de son médecin.

Les premières crises obligent le malade à s'aliter. Puis

il n'interrompt plus même son travail encore qu'à chaque crise la teinte ictérique s'accroît.

Dès lors, tous les 4 ou 5 mois, ces crises réapparaissent, toujours accompagnées et suivies d'un ictère qui devient de plus en plus persistant.

En 1922, épisode pulmonaire considéré comme bronchite, au cours duquel se produit une crise particulièrement intense.

La fièvre dure 5 à 6 jours. Un médecin appelé à ce moment remarque la présence de « sang » dans les urines et porte le diagnostic de *néphrite*. Il met le malade au régime lacto-végétarien déchloruré. Grâce à ce régime, pendant six mois, il n'y a pas de nouvelle crise. Mais le malade, se croyant guéri, relâche son régime et les crises, toujours accompagnées d'ictère et d'angine, reprennent, assez espacées et peu intenses. Elles surviennent chaque fois que le malade fait des excès de table, en particulier lorsqu'il boit, même modérément, de l'alcool, ou quand il se refroidit. Chaque fois les urines prennent la teinte sanglante déjà décrite.

Cet état de choses dure jusqu'à 1924. A cette époque, les crises se rapprochent de nouveau, tous les 2, 3 mois, avec prédominance en hiver. Quand une crise survient en été, elle est plus légère et succède à un léger refroidissement, à la suite d'une course par exemple. Les crises apparaissent toujours la nuit et c'est le matin que le malade trouve ses urines sanglantes et se sent brisé de fatigue.

Les crises se rapprochent sans cesse (5 janvier 1926, 3 février 1926). Lors de la dernière crise le malade s'est

réveillé la nuit ayant très froid. Il a été pris d'un violent frisson qui dura trois quarts d'heure. Le lendemain à son réveil il avait une sensation de malaise général et ses urines étaient sanglantes.

EXAMEN A L'ENTRÉE (9 février 1926).

Il s'agit d'un homme de taille moyenne, d'apparence assez robuste, dont l'état général semble peu touché. Les téguments ne présentent plus la teinte ictérique, mais les conjonctives sont subictériques. Anémie marquée.

Pas d'amaigrissement, appétit conservé, pas de dégoût pour les graisses. Pas de prurit, pas de vomissements. Pas d'œdème, jamais d'urticaire. En dehors des crises, épistaxis assez fréquentes et durables.

APPAREIL DIGESTIF :

Foie normal non douloureux.

Augmentation de volume de la *rate* perceptible sur trois travers de doigt.

Pas d'ascite.

APPAREIL PULMONAIRE : Rien d'anormal si ce n'est une légère matité du sommet gauche.

APPAREIL CARDIO-VASCULAIRE : Tension artérielle : 17×9 . Pouls : 100. Pas de lésion orificielle.

SYSTÈME NERVEUX : Normal. Pas de Babinski.

APPAREIL GÉNITO-URINAIRE : Normal.

URINES : Albumine : 0. Sucre : 0. Urobiline : 0. Pigments biliaires : très légère coloration. Sels biliaires : 0.

NUMÉRATION GLOBULAIRE : G. R. 3.100.000. G. B. : 4.800.

Il s'agit en somme d'un sujet constamment anémique et subictérique qui, sans cause apparente, en hiver sur-

tout, est soudainement sujet à des accès de malaises avec angine, sensation de fatigue générale extrême et de courbature sans localisation précise, accès survenant en pleine nuit et se traduisant le matin au réveil par des mictions rougeâtres et un ictère, tendant de plus en plus à la chronicité avec maximum au moment des crises. Le diagnostic de l'hémoglobinurie paroxystique essentielle est très probable.

Accès de février 1926. Première hospitalisation

Le malade va présenter dans les jours qui suivent son entrée, un accès d'HP accompagné d'angine, qui se déroule sous nos yeux.

Le 11-2-26. Le malade se plaint de dysphagie avec douleur prédominante à gauche. On trouve l'amygdale gauche rouge et un ganglion correspondant augmenté de volume. En même temps le malade se plaint de courbature, de fatigue générale. La température atteint 38° le soir.

L'examen des urines ne révèle rien d'anormal.

Le 12-2-26. L'angine érythémateuse simple persiste, prédominante à gauche. La température s'est élevée à 39°. Le pouls à 120. Le malade, en outre de sa courbature générale, accuse maintenant des douleurs à prédominance lombaire.

Réactions de Hay et Gmelin négatives.

A 16 heures, le malade est pris d'un *grand frisson*. *Il claque des dents pendant une heure. La température monte à 39°6,*

Puis survient une sudation abondante durant une heure environ.

Enfin apparaissent des urines noirâtres, ne contenant pas d'hématies, mais de l'hémoglobine abondamment.

Une goutte examinée entre lame et lamelle permet de constater la présence de cylindres ressemblant à première vue à des cylindres granuleux. A un fort grossissement, ils apparaissent constitués d'éléments amorphes agglomérés. Pas de globules rouges.

Le 13-2-26. *Le malade est franchement ictérique.* Les urines sont toujours très colorées par l'hémoglobine : Couleur vin de Porto. Elles présentent un abondant précipité d'albumine.

Le foie est normal. La rate nettement perceptible comme toujours, mais guère augmentée de volume par rapport aux jours précédents. Le malade éprouve une fatigue extrême, il est très abattu. Les douleurs lombaires ont disparu.

La température a baissé à 38° ; le pouls à 92.

L'examen de la gorge montre un enduit pultacé sur l'amygdale gauche.

Le 14-2-26. Le malade est à peu près rétabli. La fatigue a disparu. La température a baissé à 37°5, mais il reste très ictérique, les urines sont seulement brunes, la rate toujours perceptible. Plus de signe d'angine.

Le 16 2-26. Le malade n'est plus ictérique. Les urines sont claires et abondantes. Leur volume qui pendant la crise n'était quotidiennement que de 800 à 1500 c³, s'élève maintenant et pendant les jours suivants jusqu'à 3000 c³.

Température 37°2, pouls : 92.

Le 18-2-26. Urines claires et abondantes (3 litres en 24 heures). Température : 37°2, pouls : 80.

L'accès est terminé.

Pendant cet accès, il a été procédé à des examens hématologiques dont les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Numération globulaire

Dates	Globules rouges	Globules blancs
Avant l'accès : 10/2/26	3.100.000	4.800
11/2/26	3.280.000	4.400
A l'acmé de l'accès avant l'apparition de la polynucléose : 12/2/26	2.900.000	4.800
15 2/26	2.680.000	7.200
Après l'accès : 21/2/26	3.100.000	4.800

Hématies très altérées, beaucoup d'éléments déformés difficiles à compter.

Formule leucocytaire

Dates	Poly.	Eosino.	Gds. monos	Moy. monos	Lym-phos.	Divers, F. de transition, Myélocytes, etc.
11/2/26	56	3	8	21	12	0
12/2/26	90,5	0	2	3,5	2	0
15/2/26	78,5	0	6	7,5	4	4
21/2/26	69	0,5	10	9	9	2,5

Enfin le 28-2-26, il est procédé à l'épreuve d'Ehrlich.

On immerge la main gauche du malade pendant quatre minutes dans l'eau glacée. L'épreuve commence à 11 h. 17.

Avant l'épreuve, la recherche de la résistance globulaire donne : H₁ 4,8 ; H₃ 2,8.

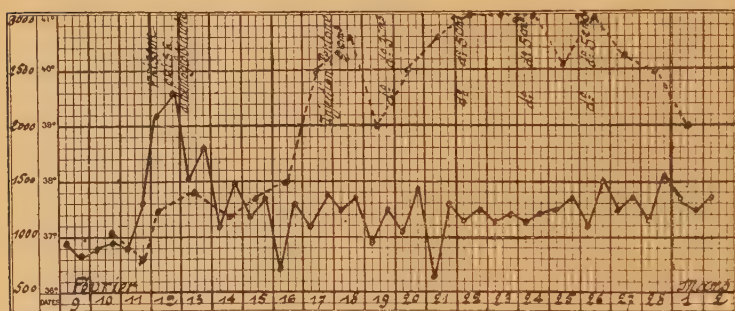
Les effets de cette expérience sont contrôlés d'instant en instant comme nous le verrons plus loin par la recherche de la réaction de Donath et Lansteiner. Celle-ci reste négative.

Au point de vue clinique, il ne se produit aucun symptôme notable.

Après l'épreuve du froid, la recherche de la résistance globulaire donne : H_r 4,6 ; H₃ 3,4.

Pouls : 100. Urines : Album. +. Urobiline +. Sacre +.

La température seule oscille entre 37°7 et 38°3.



1° Essai de traitement par la peptone. Ce traitement provoque des rechutes.

A la fin de cette période d'hospitalisation, il est fait un premier essai de traitement par les injections de peptone (5 injections, 20 c³ au total). Chaque injection provoque un accès plus ou moins sérieux d'hémoglobinurie.

On doit y renoncer.

Le malade sort de l'hôpital le 2 mars mais reste en surveillance.

2° A la suite de l'échec du traitement par la peptone le malade, gardé en surveillance, est mis au traitement par le protoxalate de fer.

Pendant cette période, mars-juin, les examens hématologiques donnent les résultats suivants :

Numération globulaire

Dates	Globules rouges	Globules blancs	Remarques
2/3/26.....	2.660.000	3.400	
11/3/26.....	2.500.000	4.000	Hématies très déformées, irrégulières, crénelées, tailles inégales.
25/3/26.....	3.600.000	4.000	Hématies peu déformées, peu de formes de transition.
30/3/26.....	3.400.000	4.400	Hématies déformées.
3/4/26.....	3.660.000	6.000	
15/4/26.....	3.320.000	3.200	
22/4/26.....	4.070.000	4.200	Hb 80 %, hématies peu déformées, un peu d'anisocytose.
3/5/26.....	3.600.000	2.400	Hématies non déformées.

Formule leucocytaire

Dates	Poly.	Eosino.	Grds. monos	Moy. monos	Lym- phos.	Divers
2/3/26.....	71	1	2	20	6	0
11/3/26.....	54,5	1	10	30,5	3	1
25/3/26.....	56	0	14	22	8	0
3/4/26.....	59	2	6	25	8	0
22/4/26.....	61	»	9	14	12	4
3/5/26.....	68	»	4	14	10	4

Le traitement par le protoxalate de fer ne met pas le malade à l'abri d'une grave rechute qui se produit au début de juin :

Accès de juin 1926. Deuxième hospitalisation

Au début de juin, le malade est repris par un accès de la même affection.

Le 5 juin il vient consulter pour un ictère léger. On ne retrouve aucune cause occasionnelle, ni aucun élément infectieux à l'origine de cette crise. Le 7 juin il entre à l'hôpital.

EXAMEN À L'ENTRÉE.

Teinte ictérique des téguments et des muqueuses.

Les modifications urinaires sont de nouveau notées.
Urines troubles, un peu rougeâtres.

Albumine : traces. Sucre : o. Urobiline : o. Pigments biliaires : o. Sels biliaires : o. Hémoglobine : +++ au spectroscope.

A l'examen microscopique : culot important brunâtre.

Débris informes d'hématies jaunâtres. Quelques éléments d'aspect granulo-graisseux, agglomérés en cylindres difficiles à reconnaître parmi les débris hématiques. Pas de leucocytes visibles.

Selles normalement colorées. Pouls : 78. Tension artérielle $16 \times 8,5$.

La rate déborde de deux travers de doigt le rebord costal et est percutable sur un travers de main. Le foie n'est pas palpable.

Le reste de l'examen somatique ne révèle rien d'anormal.

La R. W. est toujours négative.

Le 6 juin examen des urines : culot moins important, débris d'hématies, cylindres granulo-graisseux, quelques leucocytes.

Le 8 juin 1926 : Urines : débris hématiques. Quelques leucocytes. Quelques cylindres, dépôt faible. Dans les jours suivants les symptômes s'amendent.

3° Essai de traitement arsenical : Rechute (14 juin) avec ictère.

Un traitement arsenical est institué, malgré l'absence de la R. W. sur la foi de nombreux auteurs qui ont fait de la syphilis la cause première de l'H. P.

Le 9 juin, 1^{re} injection de Novar : 0,15 cg. accompagné de XXX gouttes d'adrénaline. Cette injection est assez bien supportée.

Le 11, l'urine contient de l'albumine, des sels biliaires, des traces d'urobiline, pas de pigments biliaires.

Le 14 juin, 2^e injection de novar : 0,30 cg.

Le soir : Urine rougeâtre, poussée légère d'ictère.

Examen des urines : Albumine : 0. Urobiline : +++.
Pigments biliaires : 0. Hémoglobine : +++.

Cytologie : Culot assez volumineux mais moindre qu'aux précédents examens : Hématies intactes : 0. Cylindres hématiques : ++. Débris (cellules rondes, quelques cylindres granulo-grasieux), quelques leucocytes, mucus.

Le 15 juin. Le malade est nettement ictérique. Les urines sont toujours très rouges. Albumine : +. Pigments : 0. Sels biliaires. Urobiline : traces. Hémoglobine, nombreux débris cellulaires, pas de leucocytes ni de cylindres visibles au milieu des débris.

16 juin, l'ictère s'est accusé encore, le teint est franchement jaune. Les urines sont presque noirâtres. Le malade ressent des douleurs lombaires. L'urine renferme de l'albumine en abondance. Pas de pigments, les selles sont hypercolorées.

17 juin, l'ictère augmente encore.

Urines. Albumine : + Urobiline : 0.

19 juin, l'ictère est moins foncé, les urines se sont éclaircies : Albumine : 0. Urobiline : ++. Sels biliaires : 0. Pigments biliaires : 0.

Le malade sort de l'hôpital.

Pendant cette deuxième hospitalisation immédiatement consécutive à un accès survenu le 5 juin et au cours de laquelle un autre accès s'est produit à la suite de la tentative de traitement novarsénobenzénique les examens du sang ont donné les résultats suivants :

Numération globulaire

Dates	G. R.	G. B.	Remarques
5/6/26..... (Abcès)	2.900.000	2.100	Hématies crénelées en quelques endroits. Temps de saignement : 3 min. Temps de coagulation 7 minutes. Caillot rétractile.
8/6/26.....	3 100.000	3.000	
12/6/26.....	3.320.000	3 000	
15/6/26..... (Abcès)	2 360.000	3.300	Déformations globulaires. Anisocytose. Poikilocytose.
17/6/26.....	2.760.000	4 500	
22/6/26.....	2.750.000	3 600	Hématies intactes.

Formule leucocytaire

Dates	Polys	Gds Monos	Moy. Monos	Lymphos	Eosinos	Cellules en lyse. Myélocytes. Formes embryonnaires
5/6/26.....	64]	8	12	9	1	6
8/6/26.....	48	3	21	26	0	2
8/6/26.....	63	8	15	14	—	—
15/6/26.....	62	19	14	5	0	0
17/6/26.....	60	17	12	5	0	6

Résistance globulaire

Dates	H ¹	H ²	H ³
5/6/26.....	4,0	1,8	non atteinte à 0,6
8/6/26.....	4,2	2	Id.
16/6/26.....	4,4	—	Id.

Hémoglobine

Constamment autour de 80 %.

4° Sortie de l'hôpital. Essai de traitement autohémotherapique. Bons résultats (juin-juillet).

Depuis sa sortie de l'hôpital en juin, le malade est traité par l'autohémotherapie (6 injections de 20 c³ chacune).

Ce traitement n'a pas ramené de crise. Le malade se sentait plutôt mieux.

5° On essaie l'acétylarsan.

Ce traitement est très mal supporté et déclanche immédiatement un accès.

De fin juin à novembre le malade a eu 4 à 5 crises fortes durant chacune deux à trois jours, avec *ictère* extrêmement prononcé. Entre ces crises, il a éprouvé de très nombreux accès légers : urines rouges au réveil, s'éclaircissant en quelques heures, avec ictère marqué.

Son état tend de plus en plus à devenir chronique. L'ictère ne disparaît plus jamais complètement, ni l'endolorissement de la région lombaire.

Les examens hématologiques de cette période donnent les résultats suivants :

Numération globulaire

Dates	G. R.	G. B.	Remarques
26/6/26.....	3.150.000	2.100	
4/7/26.....	2.888.000	2 400	Anysocytosè, poikilocytose. Crise d'hémoglobinurie. Urines : Sédiment hématique + Urobiline +
17/7/26.....	2.520.000	4.500	
28/9/26.....	3.660.000	3 300	Hématies légèrement déformées. Quelques hématies crénelées. Quelques-unes de grande taille.
14/10/26.....	3 000 000	2.700	Hématies déformées. Anisocytose. Poikilocytose. Pas d'hématies nucléées.

Formule leucocytaire

Dates	Polys	Gds Monos	Moy. Monos	Lym- phos	Formes embryon- naires
24/6/26.....	60	8,5	21	5,5	1
28/9/26.....	56	12	20	20	0
14/10/26.....	58	10	24	8	0

6° Traitement par irradiation de la rate (novembre 1926).

En novembre, le malade subit quatre séances (une chaque semaine) d'irradiation de la rate. Les deux premières ont donné une sensation d'amélioration, les crises semblaient s'espacer.

Mais le 30 novembre 1926, une crise se produit sans malaise, avec hémoglobinurie forte, durant deux jours, puis s'atténuant peu à peu.

Pendant ce mois de traitement, par irradiation les examens du sang ont montré les faits suivants :

Dates	G. R.	G. B.	Polys	Monos	Lym- phos
1 ^{re} séance, 7 novembre..	3.720.000	3.000	70	21	9
2 ^e séance, 17 novembre..	3.150.000	3 000			
3 ^e séance, 24 novembre..	4 200 000	4 800			
4 ^e séance, 1 ^{er} décembre, lendemain de crise...	2.490.000	5.400	76	10	14
8 décembre, on renonce aux irradiations.....	2.550.000	2.700			

Le malade est remis au traitement par le protoxalate de fer.

Depuis lors l'état reste stationnaire.

L'ictère est constant.

La rate forme une tumeur considérable débordant d'une largeur de main le rebord costal.

Les numérations globulaires donnent :

Dates	G. R.	G. B.
15/12/26	2 190 000	3.600
23/12/26.	2 850.000	1.800
31/12/26.....	2.850.000	1.200

7° Etat actuel stationnaire.

Le malade a eu une rechute très légère à la suite d'une grippe.

Il est actuellement en assez bon état général. Il fournit un travail modéré mais peut vaquer à ses affaires.

Cependant la destruction globulaire se produit toujours. G. R. 4.000.000 G. B. 4.200.

Le culot de l'urine est toujours abondant.

Conclusion

Il s'agit donc d'un cas d'hémoglobinurie paroxystique qui présente les caractéristiques cliniques suivantes :

1° Accès intermittents, d'intensité variable mais parfois grave.

2° Association de l'hémoglobinurie paroxystique avec un ictère de plus en plus marqué et de plus en persistant et virement progressif vers un tableau mixte d'ictère hémolytique et d'hémoglobinurie paroxystique.

3° Absence complète de causes à incriminer dans le déclenchement des accès, en particulier des causes classiques : froid et syphilis.

4° Inefficacité absolue de tous les traitements essayés.

peptone, traitement arsénical, traitement autohémotherapique, irradiation de la rate, etc.

Nous passerons maintenant à l'étude hématologique de notre malade.

B. — Etude Hématologique

Nous présenterons maintenant le résultat des recherches hématologiques auxquelles a donné lieu le cas d'hémoglobinurie paroxystique dont nous venons de rapporter l'observation clinique.

Nous présenterons tout d'abord le résultat des épreuves de Donath et Landsteiner et de ces épreuves modifiées. Puis nous résumerons les numérations globulaires citées plus haut, enfin nous rapporterons le résultat des épreuves de la résistance globulaire.

1° Réaction de Donath et Landsteiner

Au cours des deux hospitalisations successives du malade, il a été procédé à diverses reprises à la recherche de la réaction de Donath et Landsteiner. On trouvera dans les tableaux suivants les résultats de ces épreuves.

1) 16 février 1926. — L'expérience est faite en employant des parties égales de sérum et d'hématies (XXX gouttes de chaque). Les hématies sont lavées 2 fois en eau physiologique (7/1000). Les opérations intermédiaires se font à 0°. (S M = Sérum malade. S S = Sérum de S... témoin, etc.).

Heures	Sérum	Hématies	A la glace	A la temp. du labo.	A l'ét. à 37°	Résul- tats
16 h. 20	S M	H M	1/2 h.		1/2 h.	—
	S M	H M		1/2 h.	1/2 h.	—
16 h. 35	S S	H M	1/2 h.		1/2 h.	—
	S S	H M		1/2 h.	1/2 h.	—
17 h. 5	S M	H S	1/2 h.		1/2 h.	—
	S M	H S		1/2 h.	1/2 h.	—
17 h. 10	S S	H S	1/2 h.		1/2 h.	—
	S S	H S		1/2 h.	1/2 h.	—
17 h. 30	S M	H normales	1/2 h.		1/2 h.	—
	S M	H normales		1/2 h.	1/2 h.	—

2) 17 février 1926. — Après contact avec le sérum soit à la glace, soit à la température du laboratoire, les hématies sont lavées une seconde fois puis, après adjonction de sérum normal, mises à l'étuve. (S n = sérum normal, etc.).

Sérum	Héma- ties	Glace	Labo- ratoire	2° lavage des héma- ties	2° adjonc- tion de sérum	Etuve à 37°	Résul- tats
S M	H n	1/2 h.		lavées	S n	1/2 h.	—
S M	H n		1/2 h.	lavées	S n	1/2 h.	—
S M	H n	1/2 h.		non lavées	S n	1/2 h.	—
	H n				S n	1/2 h.	—

3) 28 février 1926. — Après l'épreuve d'Ehrlich (immersion des mains dans l'eau glacée pendant 4 minutes). L'épreuve a eu lieu à 11 h. 27. (S M = sérum malade S S = sérum S..., témoin, etc.).

Heures	Sérum	Héma- ties	A la glace	A la temp. du labo.	A l'ét. à 37°	Résultats
14 h. 30	S M	H M	1/2 h.		1/2 h.	—
	S M	H M		1/2 h.	1/2 h.	—
14 h. 35	S S	H M	1/2 h.		1/2 h.	—
	S S	H M		1/2 h.	1/2 h.	—
14 h. 40	S M	H S	1/2 h.		1/2 h.	—
	S M	H S		1/2 h.	1/2 h.	—
14 h. 45	S S	H S	1/2 h.		1/2 h.	—
	S S	H S		1/2 h.	1/2 h.	—
14 h. 50	S M	H M	1/2 h.		1/2 h.	—
	S M	H M		1/2 h.	1/2 h.	—
14 h. 55	S S	H M	1/2 h.		1/2 h.	—
	S S	H M		1/2 h.	1/2 h.	—
15 h.	S M	H S	1/2 h.		1/2 h.	—
	S M	H S		1/2 h.	1/2 h.	—

4) 5 juin 1926. — En pleine crise d'hémoglobinurie.
(S n = sérum normal).

Heures	Sérum	Héma- ties	A la glace	A la temp. du labo.	A l'ét. à 37°	Résultats
16 h. 35	S M	H M	1/2 h.	—	1/2 h.	—
	S M	H M	—	1/2 h.	1/2 h.	—
16 h. 40	S n	H M	1/2 h.	—	1/2 h.	Hémol. nette
	S n	H M	—	1/2 h.	1/2 h.	Hémol. nette
16 h. 45	S M	H n	1/2 h.	—	1/2 h.	—
	S M	H n	—	1/2 h.	1/2 h.	—
16 h. 50	S n	H n	1/2 h.	—	1/2 h.	—
	S n	H n	—	1/2 h.	1/2 h.	—

5) 8 juin 1926. — Terminaison d'une crise d'hémo-
globinurie.

Heures	Sérum	Héma- ties	A la glace	A la tempér. du labo.	A l'étuve à 37°	Résultats
18 h. 30	S M	H M	1/2 h.	—	1/2 h.	Hémolyse lente totale en 2 h.
	S M	H M	—	1/2 h.	1/2 h.	Hémolyse plus lente mais totale
18 h. 35	S n	H M	1/2 h.	—	1/2 h.	Hémolyse rapide
	S n	H M	—	1/2 h.	1/2 h.	Hémolyse lente totale : 1 h.
18 h. 40	S M	H n	1/2 h.	—	1/2 h.	—
	S M	H n	—	1/2 h.	1/2 h.	—
18 h. 45	S n	H n	1/2 h.	—	1/2 h.	—
	S n	H n	—	1/2 h.	1/2 h.	—
19 h.	S M	H n	1/2 h.	—	1/2 h.	—
	S M	H n	—	1/2 h.	1/2 h.	—
19 h. 5	S n	H M	1/2 h.	—	1/2 h.	Hémolyse totale : 1 h.
	S n	H M	—	1/2 h.	1/2 h.	Hémolyse totale : 1 h.
19 h. 10	S n	H n	1/2 h.	—	1/2 h.	—
	S n	H n	—	1/2 h.	1/2 h.	—

6) 14 juin 1926. — Après 2^e injection de Novar (o g. 30).
S J = sérum Jérôme. S C = sérum Constantin (témoins).

Heures	Sérum	Héma- ties	A la glace	A la tempér. du labo.	A l'étuve à 37°	Résultats
22 h. 30	S M	H M	1/2 h.	—	1/2 h.	Hémolyse nette
	S M	H M	—	1/2 h.	1/2 h.	Hémolyse nette
22 h. 35	S J	H M	1/2 h.	—	1/2 h.	Hémolyse nette
	S J	H M	—	1/2 h.	1/2 h.	Hémolyse nette
22 h. 40	S M	H J	1/2 h.	—	1/2 h.	—
	S M	H J	—	1/2 h.	1/2 h.	—
22 h. 45	S J	H J	1/2 h.	—	1/2 h.	—
	S J	H J	—	1/2 h.	1/2 h.	—
23 h.	S C	H M	1/2 h.	—	1/2 h.	Hémolyse nette
	S C	H M	—	1/2 h.	1/2 h.	Hémolyse nette
23 h. 5	S M	H C	1/2 h.	—	1/2 h.	—
	S M	H C	—	1/2 h.	1/2 h.	—
23 h. 10	S C	H C	1/2 h.	—	1/2 h.	—
	S C	H C	—	1/2 h.	1/2 h.	—

7) 15 juin 1926. — En pleine crise d'hémoglobinurie.
S C = sérum Constantin (témoin).

Sérum	Héma- ties	A la glace	A la tempér. du labo.	A l'étuve à 37°	Résultats
S M frais	H M	1/2 h.		1/2 h.	Hémolyse nette
S M frais	H M		1/2 h.	1/2 h.	Hémolyse nette
S M chauffé 1/2 h. à 56°	H M	1/2 h.		1/2 h.	—
id.	H M		1/2 h.	1/2 h.	—
Solution 1/4 d'alexine dans S M chauffé 1/2 h. à 56°	H M	1/2 h.		1/2 h.	—
id.	H M		1/2 h.	1/2 h.	—
S C frais	H M	1/2 h.		1/2 h.	Hémolyse++++
S C frais	H M		1/2 h.	1/2 h.	Hémolyse++++
S C chauffé 1/2 h. à 56°	H M	1/2 h.		1/2 h.	—
id.	H M		1/2 h.	1/2 h.	—
Solution 1/4 d'alexine dans S C chauffé 1/2 h. à 56°	H M	1/2 h.		1/2 h.	Hémol. tr. faible
id.	H M		1/2 h.	1/2 h.	Hémol. tr. faible
S M frais	H C	1/2 h.		1/2 h.	—
S M frais	H C		1/2 h.	1/2 h.	—
S M chauffé 1/2 h. à 56°	H C	1/2 h.		1/2 h.	—
id.	H C		1/2 h.	1/2 h.	—
Solution 1/4 d'alexine dans S M chauffé 1/2 h. à 56°	H C	1/2 h.		1/2 h.	—
id.	H C		1/2 h.	1/2 h.	—
S C frais	H C	1/2 h.		1/2 h.	—
S C frais	H C		1/2 h.	1/2 h.	—
S C chauffé 1/2 h. à 56°	H C	1/2 h.		1/2 h.	—
id.	H C		1/2 h.	1/2 h.	—
Solution 1/4 d'alexine dans S C chauffé 1/2 h. à 56°	H C	1/2 h.		1/2 h.	—
id.	H C		1/2 h.	1/2 h.	—

Conclusions

1° L'épreuve de Donath et Landsteiner pratiquée selon les procédés classiques est habituellement négative.

2° L'adjonction de sérum normal (c'est-à-dire de complément) aux hématies, lavées après contact à 0° avec le sérum d'hémoglobinurique, ne suffit pas à réactiver la réaction.

3° Le froid n'a pas d'action spéciale.

4° La réaction de Donath et Landsteiner pratiquée en substituant du sérum normal au sérum du malade, donne un résultat positif. Ce qui montre une fragilité globulaire spéciale à l'égard de ce sérum. Par contre les hématies normales ne sont pas sensibles au sérum du malade.

5° Il a été possible à trois reprises d'obtenir une ébauche de résultat avec la réaction classique de Donath et Landsteiner au froid. Mais l'hémolyse est toujours beaucoup moins nette et beaucoup plus lente en employant pour la réaction le sérum du malade qu'en employant du sérum sain.

6° Dans les périodes où le mélange de sérum du malade et d'hématies du malade hémolyse comme dans la réaction de Donath et Landsteiner, le refroidissement à 0° est tout à fait inutile pour obtenir ce résultat. En outre le chauffage à 56° rend la réaction négative et l'adjonction de complément ne la réactive pas. (Cependant si on opère avec du sérum *normal* chauffé, une réaction légère est possible). Les globules sont donc fragilisés à une substance contenue dans le sérum, substance qui n'est pas le complément, et dont le sérum normal est plus riche que le sérum du malade.

En somme, l'hémolyse qui ne se produit jamais dans les conditions de la réaction de Donath et Landsteiner absolument classique, se produit en tout état de cause beaucoup plus facilement lorsqu'on substitue du sérum normal à celui du malade,

2° Numération globulaire

Nous réunirons maintenant les résultats des diverses numérations globulaires auxquelles il a été procédé.

Remarques	Dates	G. R.	G. B.
A l'entrée à l'hôpital.....	9/2/26	3.100.000	4.800
Avant l'accès	10/2/26	3.280.000	4.400
En plein accès	12/2/26	2.900.000	4.800
A la fin de l'accès.....	13/2/26	2.680.000	7.200
Après l'accès	21/2/26	3.100.000	4.800
Entre deux accès graves (traitement par le protoxalate de fer).....	2/3/26	2.660.000	3.400
id.	11/3/26	2.500.000	4.000
id.	25/3/26	3.600.000	4.000
id.	30/3/26	3.400.000	4.400
id.	3/4/26	3.660.000	6.000
id.	15/4/26	3.320.000	3.200
id.	22/4/26	4.070.000	4.200
id.	3/5/26	3.600.000	2.400
En plein accès	5/6/26	2.900.000	2.100
—	8/6/26	3.100.000	3.000
—	12/6/26	3.320.000	3.000
En plein accès	15/6/26	2.360.000	3.300
—	17/6/26	2.760.000	4.500
—	22/6/26	2.750.000	3.600
—	26/6/26	3.150.000	2.100
Accès	4/7/26	2.888.000	2.400
—	17/7/26	2.520.000	4.500
—	28/9/26	3.660.000	3.300
—	14/10/26	3.000.000	2.700
1 ^{re} séance d'irradiation.....	7/11/26	3.720.000	3.000
2 ^o id.	17/11/26	3.150.000	3.000
3 ^o id.	24/11/26	4.200.000	4.800
4 ^o id.	1/12/26	2.490.000	5.400
Protoxalate de fer.....	8/12/26	2.550.000	2.700
id.	15/12/26	2.190.000	3.600
id.	23/12/26	2.850.000	1.800
id.	31/12/26	2.850.000	1.200
id.	20/2/27	4.000.000	4.200

Conclusions des numérations globulaires. — Nous sommes en présence d'un tableau d'anémie modérée et constante et de leucopénie constante, avec chute brusque du nombre des globules rouges au moment des accès, suivie d'une réparation globulaire relativement assez rapide mais qui paraît se faire de moins en moins promptement à mesure que la maladie évolue.

3° Résistance Globulaire

Nous rappellerons ici en les groupant les résultats fournis par la recherche de la résistance globulaire aux solutions salines.

	H'	H ²	H ³
Avant l'épreuve d'Ehrlich :	4,8	—	28
Après l'épreuve d'Ehrlich :	4,6	—	34
Pendant un accès (5/6/26) :	4,0	18	0,6 (non atteinte)
Après l'accès (8/6/26) :	4,2	20	0,6 id.
Pendant un accès (14/6/26) :	4,4	—	0,6 id.

Conclusion

La résistance globulaire aux solutions salines est très peu modifiée. L'hémolyse commence avec une concentration légèrement plus élevée que normalement, mais ce point varie peu suivant que les épreuves sont pratiquées pendant les accès ou dans leur intervalle. D'autre part les hématies ont une résistance plus élevée que les hématies normales pour les concentrations salines faibles, puisque à 0,6 l'hémolyse totale ne peut être atteinte.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

1° Les hématies du malade sont fragilisées vis-à-vis de son propre sérum quelque peu et surtout vis-à-vis du sérum des individus sains. Il s'agit donc d'un trouble portant sur les globules plutôt que d'un trouble sérique puisque les globules sont hémolysés par le sérum normal.

2° Les hématies doivent être sensibilisées à une substance contenue dans le plasma mais la concentra-

tion saline n'intervient pas puisque la résistance globulaire n'est pour ainsi dire pas modifiée.

3° Ce trouble est permanent aussi bien en crise où tout s'exagère qu'en dehors des crises.

4° L'influence du froid est à éliminer.

5° La participation splénique, vraisemblable en raison de la permanence d'une splénomégalie considérable, prête beaucoup à discussion : Il n'y a en effet aucun trouble de la formule sanguine ou tout au moins un trouble insignifiant par rapport aux énormes variations du nombre des globules.

Nous avons essayé de trouver dans la littérature des observations analogues et nous pensons être utile en détaillant.

1° Les observations analogues de cas de transition entre les ictères hémolytiques et l'hémoglobinurie paroxystique décrits dans la littérature.

2° Enfin en exposant dans une revue générale assez complète les troubles physiopathologiques habituellement rencontrés dans l'hémoglobinurie paroxystique.

CHAPITRE II

OBSERVATIONS ANALOGUES TIRÉES DE LA LITTÉRATURE

Obs. 1. — BETTMANN : *Munchener Med. Wochenschrift*, 1900, n° 23, p. 791.

Il s'agit d'un homme de 29 ans, négociant, qui entre à l'hôpital le 3/5/1899 pour une coloration jaune des vêtements datant de nombreuses années.

Le malade déclare que cette coloration fut déjà observée dans sa petite enfance et, à cette époque, présentait de notables variations d'intensité, sans jamais disparaître complètement, avec, à intervalles variables, de fortes aggravations en forme d'accès.

De tels accès sont le plus souvent annoncés par de légers frissons et des douleurs vives dans le thorax et les membres. Après quelques heures survient alors une aggravation de l'ictère qui dure en général une demi-journée à une journée. En même temps l'urine devient foncée, parfois noirâtre. Après l'accès le patient se trouve épuisé.

Dans ces dernières années, les accès ont diminué de fréquence et d'intensité. Les douleurs dans le côté droit du corps n'existent plus, ni pendant, ni entre les accès. Par

contre, le malade se plaint parfois d'élanement et, dans ces dernières années d'une sensation de pression (« Heimlichen Druck ») constante dans le flanc gauche. L'appétit est bon. Pas de troubles digestifs, selles irrégulières, alternative de diarrhée et de constipation. Les selles n'ont jamais été décolorées, elles sont au contraire très foncées.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS. — Aucune autre maladie notable. En particulier pas de malaria. Aucun signe de syphilis héréditaire ou acquise. Depuis plusieurs années forte tendance aux épistaxis.

ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX. — Un frère mort à 21 ans de méningite, une sœur vivante bien portante, personne dans la famille du malade n'a d'ictère.

Examen à l'entrée. — Homme grand, forte ossature, avec musculature assez bonne. Peu d'adipose. Pas d'œdème, pas d'hypertrophie ganglionnaire. Coloration ictérique de la peau, nette si ce n'est intense. Modification nette des conjonctives et de la muqueuse buccale. La langue n'est pas saburrale. Pouls : 64, fort. Température normale. Rien à signaler du côté de l'appareil respiratoire.

Abdomen : paroi abdominale assez relâchée. Le côté gauche du corps est un peu proéminent. Le foie est normal à la percussion. Le bord inférieur mou et tranchant est tout juste palpable. Pas d'anomalie perceptible de la surface de l'organe. Dans la région de la vésicule biliaire, pas de résistance ni de douleur à la pression. Au contraire énorme tumeur splénique : hauteur : 16 cm. ; largeur 27 cm.

L'organe est sensiblement plus dur que normalement, un peu sensible à la pression. Les encoches du bord sont nettement palpables. Pas d'ascite. Rien d'autre à l'abdomen.

Urine : acide, limpide, moyennement foncée, dépose rapidement un riche sédiment uratique. Poids spécifique : 1018. Pas d'albumine, sucre : 0 ; pigments biliaires : 0 ; urobiline : 0 ; hémoglobine : 0.

Au microscope ni cellules sanguines, ni cylindres ou autres éléments figurés anormaux.

Selles richement colorées.

Examen du sang : Hémoglobine 75 % ; G. R. : 4.216.000 ; G. B. : 8.800 ; Monos : 40 ; Polys : 54 ; Eosinos : 6.

En interrogeant minutieusement le malade, sur les aggravations de son ictère, il déclare qu'elles sont provoquées par des circonstances très précises qui sont :

1° Absorption exagérée d'aliments ou boissons. La qualité de la nourriture semble ne jouer aucun rôle notable. Le malade dit que parfois, après un fort repas, il est soudainement pris d'une grande fatigue. Il baille sans cesse et éprouve un irrésistible besoin de dormir. Quand il se réveille, après quelques heures, la coloration jaune a augmenté.

2° Emotions psychiques : Le patient qui est assez nerveux a remarqué parfois après de fortes colères l'aggravation de son ictère en 20 minutes.

2° Exercices physiques de certaines sortes : Longue marche et surtout longue danse. En général, les douleurs à forme de crampe précèdent l'ictère. Au contraire de longues courses à bicyclette ne font rien.

4° Surtout le froid. Il est excessivement sensible aux refroidissements. En hiver, il est plus jaune qu'en été.

Ce dernier fait, peut faire penser à l'hémoglobinurie paroxystique. Et en effet le malade apporte une analyse d'urine faite par un pharmacien lors de sa dernière crise : Albumine : faible quantité ; hémoglobine : ++++

Au microscope quelques hématies.

Ceci nous indique dans quel sens continuer nos expériences.

Mis en observation pendant dix jours à la clinique :

Le malade avait une quantité d'urine abondante : 2000 cc.

Poids spécifique 1016 à 1019.

Abondant sédiment uratique, que le malade soit au repos ou debout.

On tente l'effet d'une longue promenade (trois heures à vive allure) et de l'immersion des mains dans l'eau glacée. A la suite de deux marches de ce genre, il y a eu les deux fois une coloration foncée de l'urine et l'apparition d'un peu d'albumine. Au microscope quelques hématies et ombres d'hématies, et de très rares cylindres composés de grains brunâtres. Mais toujours ni pigments, ni urobiline, ni hémoglobine. L'ictère n'a pas augmenté.

Mêmes résultats après l'expérience de l'eau glacée : légers malaises, « tiraillements » dans les bras qui cessent à la fin de l'expérience.

Une deuxième expérience identique donne un résultat plus net : 10 minutes après l'immersion des mains dans l'eau glacée, le patient est dans un état qui lui rappelle le commencement de beaucoup de ses accès. Il commence à bayer sans arrêt, éprouve une sensation de froid intense, puis sudation abondante. Pas d'élévation notable de la température (37,5) pouls 92. Se plaint de malaises et vertiges, vomissements, douleurs vives dans les bras. L'après-midi la coloration de la peau est devenue plus intense, l'urine contenait de nouveau un peu d'albumine, quelques globules rouges et des ombres globulaires. Quelques rares cylindres mais toujours ni hémoglobine ni pigments biliaires.

Immédiatement après l'accès, on procède à un examen du sang : hémoglobine : 75 %, G. R. : 4.060.000 (donc aucune diminution appréciable par rapport aux jours précédents).

Au microscope : à l'examen direct grande quantité d'ombres d'hématies et de plaquettes. Apparition rapide de filaments de fibrine. Dans les préparations colorées : polychromatophilie, sérum : Après centrifugation rapide ou après coagulation lente au froid : sérum rouge clair.

Le malade sort le 13/5 1899. Depuis il a été revu sou-

vent, son urine a été souvent examinée, même entre les accès.

Elle a, encore une fois, après un léger accès, contenu de l'hémoglobine en abondance, sans hématie et parfois, rarement, des traces d'albumine. Jamais de pigments biliaires. Parfois trace d'urobiline.

De nombreux autres examens du sang ont été faits, ils ont toujours montré que dans le sang de notre malade il y a, pendant les accès, une tendance anormale à l'issue de l'hémoglobine dans le sérum. Tendance à une coagulation anormalement rapide, diminution de la résistance des hématies contre les agents mécaniques et augmentation du pouvoir lytique du sérum vis-à-vis des globules étrangers.

Obs. 2. — HYMANS VAN DEN BERGH : (*Revue de médecine*, 1911, p. 63).

« Ictère hémolytique avec crises hémoglobinuriques, fragilité globulaire ».

M. Van B..., âgé de 47 ans, a consulté pour la première fois un médecin en 1899 à cause d'une légère maladie qualifiée alors « Ictère catarrhal ».

On avait noté déjà à cette époque que les matières fécales restaient colorées et que les urines ne contenaient pas de bilirubine tandis qu'elles étaient très riches en urobiline. En 1904, M. Van B. a craché un peu de sang, ce qu'on attribuait à une affection spécifique du sommet gauche. Cependant, il n'a jamais présenté de symptômes d'une lésion pulmonaire.

En 1905, apparaît pour la première fois une attaque d'hémoglobinurie. Depuis ce moment, les crises hémoglobinuriques se répètent à intervalles irréguliers. Souvent, plusieurs semaines se passent sans qu'on trouve dans les urines trace d'hémoglobine. D'autres fois, les crises d'hémoglobi-

nurie se succèdent presque journellement. Ou bien à des intervalles très courts.

On ne parvient jamais à découvrir les conditions amenant cette destruction sanguine. Ce qui est certain c'est que le froid n'entre pas en cause : on peut assister à des crises hémoglobinuriques en plein été aussi bien que dans la saison froide. La nourriture n'a guère plus d'influence. Il est arrivé qu'une attaque sérieuse s'établisse alors que depuis plusieurs semaines le malade est au régime lacté absolu, et qu'il n'avait pas quitté le lit.

La durée des crises varie d'un à plusieurs jours. De même l'intensité de la destruction sanguine est très inégale. Parfois les attaques sont tellement insignifiantes qu'on ne peut constater l'hémoglobine dans les urines qu'à l'aide du spectroscope ou par des procédés chimiques. D'autres fois la quantité d'hémoglobine dissoute dans les urines est telle qu'elle leur donne une couleur noir d'encre ou la teinte d'un vieux bourgogne. Dans les intervalles, le malade se porte ordinairement assez bien. Pourtant, il est vite fatigué et se plaint souvent de maux de tête. La peau montre toujours une teinte particulière jaune sale et les muqueuses sont très pâles. L'urine est toujours riche en urobiline, on ne parvient jamais à y déceler le pigment biliaire.

Les crises hémoglobinuriques s'annoncent régulièrement par une sensation d'oppression localisée dans la région précordiale. Ordinairement elles s'accompagnent de douleurs assez fortes, pendant l'émission des urines. Le malade localise ses douleurs au-dessus de la symphyse et les décrit comme des ténésmes vésicaux. Une crise hémoglobinurique un peu intense est toujours accompagnée d'une aggravation de l'anémie et de l'ictère. Une fois, après une forte attaque, le taux de l'hémoglobine est descendu jusqu'à 40 % et le nombre des hématies jusqu'à 1.150.000. Le nombre des G. B. est trouvé normal.

Après des attaques intenses ou de longue durée, on cons-

tate régulièrement pendant quelque temps de l'albuminurie et de la cylindrurie qui ne disparaissent que lentement. L'urobilinurie est aussi très forte pendant et immédiatement après la crise, mais elle ne disparaît jamais complètement, Bien au contraire, les urines sont toujours riches en urobiline, même pendant les périodes anhémozglobinuriques.

L'examen des organes ne montre rien d'anormal, si l'on fait abstraction d'un souffle systolique accidentel à la base du cœur.

Le foie et la rate n'ont pas augmenté de volume. Il n'y a pas de dilatation des veines superficielles de l'abdomen, pas d'ascite.

Avec un régime ordinaire, les selles sont toujours foncées.

Jamais on n'a noté de fièvre pendant les crises hémoglobinuriques.

Ajoutons encore que M. Van B... n'a eu dans son passé aucune maladie grave. Il n'y a pas eu d'affection vénérienne. Dans la famille du malade, on n'a jamais remarqué de cas semblable.

Examen du sang : H. B : 50 %. G. R. 2.970.000. G. B. 2800.

Anisocytose modérée, polychromatophilie, pas de poikilocytose, pas d'hématies nucléées, l'équilibre leucocytaire est normal. Très grand nombre d'hématies granuleuses (18 %). Résistance globulaire normale H1 : 4,5.

Y a-t-il hémolysinémie ? Le sérum n'exerce aucune influence hémolysante ni sur les globules étrangers ni sur ceux du patient. La réaction de Donath et Landsteiner est toujours négative.

Donc, ni diminution de la résistance globulaire, ni hémolysine. Hymans recherche si la R. D. L. devient positive sous une cloche remplie de CO₂ :

SB : Sérum Van B... (malade) — SK : Sérum M. K. (Témoin)

SB + HK	AIR à 37°	—	SK + HK	AIR à 37°	—
SB + HK	AIR à 16°	—	SK + HK	AIR à 16°	—
SB + HK	CO ² à 37°	—	SK + HK	CO ² à 37°	—
SB + HK	CO ² à 16°	—	SK + HB	CO ² à 16°	—
SB + HB	AIR à 37°	—	SK + HB	AIR à 37°	—
SB + HB	AIR à 16°	—	SK + HB	AIR à 16°	—
SB + HB	CO ² à 37°	+++	SK + HB	CO ² à 37°	+++
SB + HB	CO ² à 16°	—	SK + HB	CO ² à 16°	+++

Obs. 3. CHAUFFARD et TROISIER. — (*Bulletin de la Société de Médecine des Hôpitaux*, 1908, p. 411.

Il s'agit d'un cas d'ictère hémolytique acquis à l'âge adulte par choc émotif.

Le malade a trente et un ans. Il a une hérédité diabétique très chargée. Les antécédents personnels n'offrent rien à signaler. Toujours un peu pâle, ni alcoolique, ni syphilitique.

Pendant l'hiver de 1902, à la suite d'une colère se déclare un ictère franc qui depuis lors a persisté en présentant des paroxysmes à l'occasion de n'importe quelle fatigue, physique ou psychique.

A trois reprises, sans cause nette, ni action du froid, ictère franc, fièvre, urine malaga contenant de l'hémoglobine, rate grosse, foie normal.

Examen du sang : G. R. 2.500.000 à 1.500.000 et même 1.000.000. G. B. 4.600.

A l'entrée à l'hôpital. Le malade a un teint ictérique pâle. Grosse rate hauteur 9 cm.

Fèces : Plutôt hypercolorées.

Urines toujours rougeâtres surtout le matin. Traces d'albumine. Urobiline. Pigments biliaires : 0. Hémoglobine + au spectroscope.

Sang G. R. 1.480.540. G. B. 4.600.

Formule leucocytaire : Polys : 64. Lymphos et moy. monos : 34. Grands monos : 2,

Pas de myélocyte, ni d'hématies nucléées. Légère anisocytose, polychromatophilie.

Hématies granuleuses 14 %.

Résistance globulaire H1 50, H2 46, (sang total), H1 52, H2 46 (hématies déplasmatisées).

Il s'agit donc d'une fragilité globulaire spéciale chez un sujet habituellement cholémique, et présentant des paroxysmes d'ictère avec hémoglobinurie.

Obs. 4. LÉVY-VALENSI. — (*Gazette des hôpitaux*, 1910, p. 1515).

« Considération à propos de deux cas d'hémoglobinurie paroxystique. »

(De ces deux observations, la première seule se rapproche de la nôtre).

Il s'agit d'un homme de 34 ans, syphilitique depuis 11 ans, R. W : +

Le début de la maladie remonte à 1909. Le malade éprouve à ce moment une fatigue extrême avec somnolence et des douleurs sourdes dans la région lombaire.

Son teint devient ictérique.

Enfin apparaît l'hémoglobinurie.

Cette crise est survenue sans aucun rapport avec le froid.

Depuis lors d'autres accès sont survenus, avec les mêmes symptômes. L'ictère accompagne chaque crise. Il rétrocede après elle sans disparaître.

Le malade entre à l'hôpital le 8/11/1909, parce que depuis 15 jours les crises d'hémoglobinurie sont si fréquentes qu'il ne peut plus travailler. Les crises sont précédées de frissons et de douleurs lombaires. La première miction de la matinée est sanglante, puis les urines suivantes sont de moins en moins colorées.

Examen à l'entrée. — Homme petit, pas très amaigri, lé-

gèrement ictérique (les conjonctives le sont franchement).
Pas de prurit.

Foie un peu gros.

Rate perceptible.

Fèces non décolorées.

Urines d'odeur aromatique pénétrante, franchement hémoglobinurique.

Examen du sang : G. R. 3.800.000. G. B. 7000.

Formule leucocytaire :

Polys : 70,5. Forme de transition : 0,5.

Eosinos : 0,5. Myélocytes : 0,5.

Grands monos : 15. Pas d'hématies nucléées.

Moy. monos : 10,5. Nombreuses hématies granuleuses.

Lymphos : 2,5.

Résistance globulaire : H1 : 60 H2 : 40. H3 : 36.

Réaction de Donath et Landsteiner : négative.

Mais les hématies du malade sont hémolysées par le sérum normal. Il y a donc fragilité globulaire.

Obs. 5. — GILBERT et CHABROL : « Sur un cas d'ictère acholémique simple avec hémoglobinurie (*Annales de la Société de Biologie*, 1911, p. 773).

Le malade se présente dans l'intervalle des crises avec un ensemble de symptômes qui font diagnostiquer l'ictère acholémique simple dont il est atteint.

De tout temps, il a pu constater que son subictère variait d'intensité sous l'influence de la fatigue et du froid et, à cet égard, il fait une distinction très nette entre les crises atténuées qui se traduisent par une recrudescence de l'ictère et les crises plus graves que révèle la coloration rouge des urines.

Le degré de la cholémie a été recherché à plusieurs reprises depuis un an : il n'est jamais descendu au dessous de 1/16.000^e de bilirubine (normalement 1/36.500^e).

Le foie est hypertrophié, tout au moins dans son lobe gauche, dont le bord antérieur affleure presque l'ombilic.

La rate déborde d'un travers de doigt le rebord costal et mesure 12 cm. de hauteur.

La résistance globulaire dans l'intervalle des crises est normale vis-à-vis des solutions chlorurées et des sérums, humains normaux ou syphilitiques. Enfin le sérum du malade n'exerce aucune action hémolysante ou agglutinante sur les globules mis à son contact, quelle que soit la température : 15°, 37° ou 0°.

La R. D. L. est négative.

Le malade a contracté la syphilis il y a 30 ans.

Depuis le mois de janvier 1909 ; les crises d'hémoglobinurie se produisent sous l'action du froid, et il est facile de les provoquer en ayant recours à l'épreuve d'Ehrlich.

Si l'on recherche à ce moment la résistance globulaire, on la trouve diminuée :

Avant l'action du froid : H1 : 50. H2 : 46. H3 : 40.

Immédiatement après l'épreuve d'Ehrlich : H1 : 60. H2 : 56. H3 : 40.

2 heures plus tard : H1 : 60. H2 : 56. H3 : 40.

Cependant l'épreuve d'Ehrlich ne produit d'hémoglobinurie que 2 heures après environ, alors que la R. G. est déjà depuis longtemps diminuée.

A la troisième heure les urines ont perdu leur coloration brunâtres, et au spectroscope on ne perçoit que difficilement les raies de l'oxyhémoglobine.

A la quatrième heure toute trace de sang a disparu.

Le lendemain de la crise on observe habituellement une accentuation de la coloration jaune des téguments et des conjonctives. Cette augmentation de l'ictère peut être vérifiée après l'épreuve d'Ehrlich : Le chiffre de la cholémie qui atteignait avant l'expérience 1/15.000° de bilirubine étant monté 48 heures plus tard à 1/5000°.

Obs. 6. — FOIX et SALIN. « Hémoglobinurie par altération globulaire » (*Annales de la Société de Médecine des Hôpitaux*, 1909, p. 941).

Il s'agit d'un cas d'HP typique, à frigore, survenant chez un sujet cholémique habituellement, et à certains moments, franchement ictérique.

Le malade est syphilitique. Il présente des crises d'albuminurie. La R. D. L. est négative.

L'hémolyse ne peut être obtenue qu'en mettant les globules du malade au contact de sérum normal ;

Il s'agit donc d'une fragilité globulaire. Le sérum du malade est anti-hémolytique puisqu'il n'hémolyse pas ses propres globules dans les mêmes conditions où un sérum normal les hémolyse. Résistance globulaire : H1 : 54. H3 : 45 pendant les crises.

En dehors des crises : H1 : 50. H3 : 41.

Pendant la crise, on trouve de nombreuses hématies granuleuses : 10 %. En dehors de la crise : 3 %. Poïkilocytose légère. Polychromatophilie.

Réaction de Donath et Landsteiner :

Sérum malade + hématies malade, 1 2 h. à 0° puis 1 h. à 37° : H 0

Sérum malade + hématies normales 1/2 h. à 0° puis 1 h. à 37° : H 0.

Sérum normal + hématies normales 1/2 h. à 0° puis 1 h. à 37° : H 0.

Sérum normal + hématies malade, 1/2 h. à 0° puis 1 h. à 37° : H + + +.

Nous rapporterons enfin l'observation de MM. Roch et Liengme, la seule à notre connaissance où l'angine érythémateuse soit mise au nombre des symptômes de l'H. P. Ce symptôme qui se retrouve dans notre propre

observation marque le rapport entre l'H. P. et les phénomènes d'ordre anaphylactique.

(Il faudrait citer aussi dans cet ordre d'idées les observations où l'H. P. s'accompagne d'urticaire, asthme, œdème de Quincke, etc.).

Obs. 7. — ROCH et LIENGME. « HP. et angine érythémateuse à frigore. Provocation de la crise par une injection de caséine ». (*Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux*, 1922, p. 1737).

Il s'agit d'un sujet de 28 ans, qui ne présente rien de particulier au point de vue de ses antécédents familiaux et personnels. Cependant sa fillette âgée de trois ans souffre d'urticaire géante à répétition après ingestion de fruits variés, ce qui semble indiquer une hérédité de tempérament colloïdoclasique.

En 1915, pendant son service militaire, « un dimanche « après-midi, il va visiter les Grottes de R. dans le Jura. Il « y reste 2 heures, pendant lesquelles il éprouve le sentiment du froid. Rentré au cantonnement il ressent de violents frissons, des céphalées et il vomit son repas du soir. « Le lundi matin, il perd connaissance peu après avoir bu « une tasse de lait froid ».

Envoyé à l'hôpital militaire avec diagnostic d'appendicite. Pas opéré. Glace sur le ventre, température 39°5. Puis il retourne dans son bataillon. Nouvelles hospitalisations, sous des diagnostics divers (gastro-entérite, myocardite, névrose cardiaque). Il est toujours très las, éprouve des douleurs lombaires et de la céphalée.

Pour la première fois au printemps 1918, il remarque qu'il urine du sang. Ce phénomène revient plusieurs fois, à la suite de froid aux pieds ou absorption de boissons froides,

Malgré de nombreux examens du système urinaire, aucun diagnostic n'est posé. R. W. négative.

Examen à l'entrée. — Homme bien constitué, nutrition assez bonne, rien à signaler du côté des appareils digestif, respiratoire, circulatoire, nerveux, rate et foie volumineux. Pas d'anémie. Pas d'ictère. Urine : Un peu d'albumine, cylindres granuleux, quelques cellules rénales, quelques globules blancs.

Le 22 avril, le malade a froid, aux pieds surtout. Frissons légers et répétés, malaise général. Le malade s'alite.

Céphalalgie, douleur lombaire, courbature, brisement général, asthénie. A 21 heures, urine rouge, dont la couleur s'accroît de plus en plus pendant la nuit, température 39.2. *Comme dans tous les autres accès précédents, angine érythémateuse.*

23 avril. Urine encore très rouge, HB + + +, cylindres granuleux, quelques globules rouges, beaucoup de globules blancs, albumine : 1,70/1000. Urobiline : Traces.

L'hémoglobinurie dure plus de douze jours, pas d'hémoglobinémie décelable, R. D. L. positive, R. G. normale à la saponine et aux solutions chlorurées : H1 : 0,48. H3 : 0,30.

Coagulabilité augmentée, caillot irrtractile.

R. W. toujours négative

Le 5 mai, bain de pieds froid à 12° pendant 23 minutes.

Neuf heures après hémoglobinurie. Malaises généraux et courbature peu intense, angine érythémateuse qui dure peu.

Abaissement de la tension artérielle (13 × 8 avant la crise, 11 × 7 pendant la crise).

Abaissement du taux leucocytaire (10850 avant la crise, 5037 pendant la crise). L'inversion de la formule leucocytaire est peu marquée.

HB + + + dans les urines.

Le 18 mai, traitement par l'autosérothérapie qui est continué les jours suivants sans amélioration. Subictère. Urobiline + + + R. D. L. +.

Le 31 mai, protéinothérapie (1/2cc. de solution colloïdale de caséine à 10 % intra-veineux). Frissons, température, 39,6 à midi, courbature, douleurs lombaires, angine. Hémoglobininurie durant jusqu'au 4 juin.

Nouvelle crise d'hémoglobininurie avec angine à la suite de l'épreuve de la chlorurie alimentaire. Le malade rentre chez lui où il a quelques petites crises.

Cette observation est surtout remarquable par l'hémoglobininurie tardive (10 heures après la cause) et persistante (10 à 15 jours).

« Ce qui nous paraît intéressant aussi, c'est l'apparition
« de l'angine érythémateuse a frigore accompagnant et même
« précédant l'hémoglobininurie. La théorie vasculaire de l'an-
« gine a frigore qui explique celle-ci par une congestion lo-
« cale contrebalançant la vaso-constriction due au refroi-
« dissement, nous paraît ici inacceptable d'autant plus que
« l'angine s'est produite aussi bien et même mieux après
« l'injection de caséine qu'après le bain de pieds. Nous
« nous demandons si, le plus souvent, le vulgaire coup de
« froid, le « Cold » des Anglais n'est pas une manifestation
« d'un déséquilibre* humoral et si ce n'est pas dans cette
« direction qu'il faudrait chercher la thérapeutique d'une
« affection banale contre laquelle les médecins se trouvent
« actuellement désarmés.

« Quant à la provocation de la crise d'hémoglobininurie par
« l'injection de caséine, elle est, à notre avis, le point ca-
« pital de notre observation, car elle montre bien quelle est la
« nature du trouble humoral provoquant l'hémolyse: C'est un
« trouble colloïdal puisqu'il peut être provoqué par l'intro-
« duction parentérale d'un colloïde. »

Conclusion

Dans ces diverses observations, si nous en exceptons la dernière qui n'est rapportée qu'en raison de la très

rare coexistence de l'angine avec l'hémoglobinurie paroxystique, nous sommes en présence de malades qui présentent les particularités suivantes :

1° un ictère continu, ou au moins un subictère, avec exagération au moment de l'accès.

2° Le rôle de la syphilis n'est pas à retenir puisque parmi ces malades il y a autant de non-syphilitiques que de syphilitiques.

3° Le foie est normal ou très peu touché.

La rate dans la plupart des cas est grosse ou même énorme.

4° L'influence du froid est inexistante 4 fois sur 6 et les deux autres fois le froid est loin d'être le seul facteur capable de déclancher des accès.

5° La réaction de Donath et Landsteiner est toujours négative.

6° La résistance globulaire est, en dehors des accès, normale ou à peine diminuée à l'égard des solutions salines.

7° Les hématies ont une fragilité particulière à l'égard du sérum normal.

Nous retrouvons donc bien ici les traits caractéristiques de notre observation : ictère, grosse rate et foie à peu près normaux, pas d'influence du froid ni de la syphilis, réaction de Donath et Landsteiner négative, donc pas d'hémolysinémie, résistance globulaire presque normale ou augmentée, fragilité des hématies à l'égard du sérum normal. Ces traits s'opposent au tableau classique de l'hémoglobinurie paroxystique.

Nous passerons maintenant en revue les troubles physiopathologiques invoqués par les divers auteurs pour expliquer la pathogénie du syndrome d'hémoglobinurie paroxystique. Pour simplifier cette étude nous nous efforcerons de classer les très nombreux travaux par groupes de théories pathogéniques.

CHAPITRE III

THÉORIES PHYSIOPATHOLOGIQUES

Il nous est très difficile de donner une théorie qui rende compte exactement des divers troubles cliniques et humoraux constatés chez notre malade.

Cependant nous pensons, en présence de cette association d'ictère hémolytique et d'hémoglobinurie paroxystique, que peut être, une théorie mixte, hépatosplénique serait acceptable.

Le nombre des théories émises en effet pour expliquer ce curieux syndrome est considérable. Nous avons pensé être utile en juxtaposant, dans cette thèse, à côté de notre observation clinique, qui en constitue le but essentiel, une revue aussi générale que possible et une mise au point des diverses théories physiopathologiques qui sont actuellement envisagées.

Notre but essentiel a été de verser au débat une nouvelle observation complète et détaillée. Nous n'appor-

tons qu'à titre accessoire la revue qui va suivre, en souhaitant qu'elle puisse fournir à certains une contribution bibliographique utile.

Après avoir brièvement rappelé le nom des auteurs à qui l'hémoglobinurie paroxystique a dû d'être peu à peu isolée comme entité morbide, nous aborderons les théories pathogéniques.

Dans le syndrome d'hémoglobinurie paroxystique, c'est la destruction globulaire qui constitue le symptôme capital. C'est sur le siège et le processus de cette hémolyse que porte la discussion.

Un premier groupe d'auteurs, le plus nombreux, place le siège de la destruction globulaire à l'intérieur du système vasculaire.

Dans les vaisseaux, l'hémolyse peut être provoquée par la présence d'hémolysines ou par une fragilité globulaire spéciale.

Si l'on admet la présence d'hémolysines, celles-ci peuvent être considérées comme faisant partie d'un complexe hémolytique existant même dans un sang normal mais dont l'équilibre est troublé par l'action du froid.

A l'action de ce complexe hémolytique peut venir s'ajouter un trouble de l'équilibre colloïdal.

Enfin l'action de l'hémolysine peut être déclanchée ou renforcée par l'intervention de substances existant normalement dans le sang telles que le chlorure de sodium ou l'acide carbonique, et qui chez l'hémoglobinurique

existent les unes en excès, les autres en quantité insuffisante.

Si l'on attribue l'hémolyse à l'intérieur des vaisseaux à une fragilité globulaire spéciale, celle-ci peut être causée soit par des agents infectieux (syphilis, paludisme, etc.), soit par une action mécanique.

Un deuxième groupe d'auteurs place le siège de la destruction globulaire en dehors du système vasculaire.

Parmi ces auteurs, les premiers croyaient à une hémolyse dans les *voies urinaires inférieures* ou dans des organes tels que le *foie*.

La plupart, dont l'opinion est corroborée par le résultat des très rares autopsies, font du *rein* le siège de l'hémolyse.

Mais dans cette conception, plusieurs hypothèses sont encore possibles :

Soit que le rein soit lésé antérieurement.

Soit que l'hémolyse produite au niveau du rein le soit sous l'influence de troubles vasomoteurs bouleversant la circulation rénale.

Soit enfin que l'hémolyse se fasse au niveau d'un rein lésé par l'action toxique de sucres tissulaires libérés au cours de la crise.

Depuis longtemps on avait rapproché l'hémoglobinurie paroxystique de l'homme de celle du cheval où les lésions musculaires prédominent. Une théorie de l'origine musculaire pure chez l'homme n'est guère soutenable. Cependant nombre d'auteurs ont soutenu l'origine toxique de l'hémoglobinurie paroxystique.

D'autres auteurs enfin admettent une participation commune des organes hémopoïétiques, hémolytiques et excréteurs à la fois. Nous signalerons leurs théories sous le nom de théories mixtes. Ces théories sont représentées d'une part par les auteurs qui ont insisté sur les rapports entre l'hémoglobinurie paroxystique et les ictères hémolytiques, d'autre part par l'école de Gilbert qui fonde la théorie spléno-hépatorenale.

Nous rappellerons pour terminer quelques travaux récents sur la question.

C'est suivant ce plan que nous résumerons la littérature relative à l'hémoglobinurie paroxystique.

*
* *

Le syndrome d'hémoglobinurie paroxystique fut décrit pour la première fois en 1849 par Charles Stewart. On ignorait tout, alors, de sa pathologie. L'intérêt du monde médical ne fut éveillé que par les études de Dresslers (1854) qui étudia l'hémoglobinurie pendant l'accès. Ces travaux jetèrent quelques lumières sur le sujet et incitèrent beaucoup d'autres auteurs à étudier l'affection nouvellement décrite. On établit déjà à cette époque la prédilection de l'hémoglobinurie paroxystique pour la saison froide.

Harley, sous le nom de qui on désigne souvent cette affection, déclara le premier que l'hémoglobine urinaire provenait des globules. Mais pourquoi en sort-elle ? En raison de troubles circulatoires au niveau des reins,

troubles dus au froid. Puis ce furent les travaux de Dickinson ; de Hassal, Greenhow, Fuller, etc.

En 1868, Popper lui donna le nom d'hémoglobinurie Lichtheim la reconnut comme entité morbide.

Vers 1880, la question de l'hémoglobinurie paroxysmatique est à l'ordre du jour.

I. — THÉORIES PLAÇANT L'HÉMOLYSE A L'INTÉRIEUR DU SYSTÈME VASCULAIRE

A partir de 1880 les théories pathogéniques apparaissent. *Nous exposerons tout d'abord la théorie hématique qui place l'issue de l'hémoglobine à l'intérieur du système vasculaire.*

Cette théorie hématique avait été entrevue déjà par Harley. Elle s'organise peu à peu, établie sur une base expérimentale de plus en plus solide.

Ses deux assises les plus fermes sont :

1° *La constatation de l'hémoglobinémie dans le sang dès hémoglobinuriques.*

2° *La réaction de Donath et Landsteiner.* Nous résumerons celle-ci plus loin.

L'hémoglobinémie est décelée par les premières expériences d'Erhlich.

Il convient ici de rappeler cette expérience classique d'Erhlich. Il lie un doigt, puis le trempe un quart d'heure dans l'eau glacée, puis un quart d'heure dans l'eau tiède.

Un autre doigt a été lié simplement sans être exposé au froid. Par piqûre à la pulpe du doigt, il prélève un

peu de sang. Le sang du doigt lié et refroidi, recueilli dans un tube capillaire montre, après coagulation, un sérum rouge. Le sang du doigt lié seulement est normal. Il y a donc sous l'influence de la stase et du froid une hémoglobinémie locale.

Boas reprend à peu de chose près la même expérience, mais ses recherches portent davantage sur les modifications des hématies sous l'influence du froid que sur celles du sérum.

Citons encore dans cette première phase d'expérimentation les travaux de Rosenbach, Lenke, Rolf, Bristowe, Copemann, Ketz, Chiaruttini, Luzzati, Sorgente, Tedeschi, Maltirolo, Burckhardt, Wiltshire, Wickham Legg, Gull, Pel, Langstein, Kohler, Obermayer, Mesnet, Ponfick, Daphey, Grawitz, etc..., etc...

Les expériences de ces divers auteurs aboutissent à la première théorie hématique de l'hémoglobinurie paroxystique, celle qui attribue la destruction globulaire à la présence d'hémolysines dans le sérum.

A. Théorie hémolysinique pure

1° Les travaux de Donath et Landsteiner

Cette théorie est véritablement fondée par les travaux de DONATH et de LANDSTEINER, qui restent à la base de toutes les recherches ultérieures. Ces auteurs établissent la première technique rigoureuse pour l'expérimentation des propriétés spéciales du sérum des hémoglobinuriques.

Nous rappellerons brièvement l'expérience de Donath et Landsteiner : le mélange dans certaines proportions du sérum du malade et de globules lavés du malade, porté une demi-heure sur la glace, puis une demi-heure à l'étuve à 37°, est hémolysé. La même expérience faite avec sérum et globules d'un sujet sain ne montre aucune hémolyse.

Le sérum du malade hémolyse les globules sains.

Cette réaction n'est positive qu'avec le sérum prélevé au moment des accès.

En résumé, les globules rouges du malade se comportent en présence du sérum humain normal comme des globules sains. Par contre le sérum du malade contient des hémolysines capables de détruire les globules d'un sujet sain aussi bien que ceux du malade.

Puis DONATH et LANDSTEINER cherchent à déterminer si l'hémolysine trouvée dans le sang des hémoglobinuriques est une toxine d'origine endogène ou exogène. En faveur de cette dernière hypothèse ils retiennent le fait que la plupart des hémoglobinuriques sont d'anciens syphilitiques. Ils recherchent donc si le sang des paralytiques généraux donne la même réaction. Sur 65 cas ils ont 53 cas négatifs, 6 douteux, 4 nets, 2 fortement positifs.

Puis ils font sur ces mêmes malades l'expérience d'Ehrlich : résultat positif.

Ainsi certains syphilitiques tertiaires ont une réaction de D. L. positive. Mais ce n'est pas constant, pas même chez le même malade. Il est probable qu'il man-

que ici certains troubles vasomoteurs déclanchés par le froid.

Moro, Noda et Benjamin citent un cas personnel qui confirme les résultats de D. et L. en modifiant seulement le rapport quantitatif sérum-globules.

Dans leur cas il y a eu absence de complément pendant une semaine. La R. D. L. était positive en en rajoutant.

Ils obtiennent une très forte hémolyse sans refroidissement.

Mais D. et L. avaient déjà remarqué qu'il n'est pas besoin de refroidir à 0° et que, pour des globules déjà sensibilisés au froid, le léger refroidissement dû aux manœuvres diverses de l'expérience suffit pour fixer la sensibilisatrice sur les globules.

Ils constatent que, si les globules sensibilisés sont mis à 37° en suspension dans une solution d'NaCl avant que le complément ait pu agir (sérum chauffé), il se fait une dissociation de la sensibilisatrice et des globules. Même en rajoutant du complément, il n'y a pas hémolyse. Cependant ils n'ont jamais pu déceler la sensibilisatrice qui devrait se retrouver dans l'eau d'émulsion des globules.

Ils vérifient que la sensibilisatrice de l'H. P. n'a aucun rapport avec celle de la R. W.

Dans leur cas la quantité de complément contenue dans le sang augmentait très rapidement 15 minutes après le bain froid. Cette augmentation ne durait qu'une heure, après quoi il n'y avait plus de complément.

2° Discussion de la réaction

Il semblait que l'on tenait dans la R. D. L. une réaction spécifique de l'H. P. qui, de l'aveu même de ses auteurs, pouvait à la rigueur exister parfois en dehors de l'H. P. mais qui en tous cas existait toujours dans cette affection.

Il n'en était rien, car peu après la publication des résultats obtenus par D. et L. de nouveaux chercheurs, tentant cette expérience, ou bien la trouvaient négative dans des cas d'H. P. avérée, ou bien ne l'obtenaient que par des procédés plus perfectionnés.

Nous résumerons les travaux auxquels a donné lieu la discussion de la réaction de Donath et Landsteiner :

En Allemagne nous avons les travaux de Neubauer, de Choroschilow dont nous ne retiendrons pas l'observation car il a refroidi le sérum sans les globules et donc la sensibilisatrice ne pouvait se fixer sur ceux-ci.

Puis quelques années plus tard Czernecki obtient en recherchant la R. D. L. autant de résultats positifs que négatifs. Donath et Landsteiner contestèrent du reste la rigueur de sa méthode expérimentale.

Fejes et Kentzler constatent que même dans des cas où l'hémolyse se fait in-vivo, la R. D. L. peut fort bien ne pas marcher et pour ne pas renoncer absolument à cette réaction si commode, expliquent son insuccès possible par le fait que, pendant le refroidissement, le complément, qui aurait dû activer la lysine, était détruit. En rajoutant du complément frais, on pourrait avoir la

réaction. Cette dernière expérience est du reste contredite par les résultats obtenus par nombre d'auteurs.

Enfin Donath et Landsteiner eux-mêmes avaient dû reconnaître que leur réaction n'était pas infallible. Ils expliquèrent leurs insuccès en disant que pendant l'accès la contenance du sérum en sensibilisatrice s'épuise et que les expériences faites peu après l'accès sont vouées à l'échec. Seuls Grafe et Muller acceptèrent cette explication en remarquant qu'elle ne saurait jouer que dans des accès graves.

Or, il y eut des insuccès après des accès légers, et cependant le malade, après un accès même grave, peut fort bien en avoir un autre s'il s'expose au froid.

3° Travaux de l'école de M. Widal

Tandis que ces auteurs étudiaient les modalités de l'expérience de Donath et de Landsteiner, d'autres auteurs prenant pour point de départ de leurs recherches cette théorie hémolysinique qu'ils considèrent désormais comme hors de discussion, cherchent à pénétrer plus avant dans l'étude des processus hémolytiques.

L'école de Widal découvre l'existence du complexe hémolytique et le rôle de l'antisensibilisatrice. Puis elle rapproche hémoglobininurie paroxystique des maladies qui ont pour substratum une diathèse colloïdoclasique.

MM. Widal et Rostaine décèlent dans le sérum de l'hémoglobininurie un 3^e élément qui tend à équilibrer l'action de la sensibilisatrice et du complément : l'anti-sensibilisatrice.

Ils préparent un sérum anti-humain par injection à un animal normal de sérum humain.

Il se développe donc dans son sérum une antisensibilisatrice spécifique. Or une quantité minime de ce sérum, chauffé à 56° pour le débarrasser de son alexine, ajoutée au plasma d'un hémoglobinurique suffit à lui enlever son pouvoir d'impressionner les hématies humaines après contact avec elles au froid.

L'antisensibilisatrice peut même guérir *in vitro* des globules rouges déjà sensibilisés au froid par le plasma d'un hémoglobinurique.

Il était donc naturel de rechercher si des injections d'antisensibilisatrice n'entraveraient pas chez l'homme l'attaque *a frigore*.

Ces injections leur permettent de prévenir complètement pendant quelque temps chez leur malade les crises d'hémoglobinurie.

Interprétant les résultats précédents ils émettent l'hypothèse que l'antisensibilisatrice existe dans le sérum des hémoglobinuriques. Le froid engourdit cette antisensibilisatrice frileuse alors qu'il ne touche pas à la sensibilisatrice. C'est donc par insuffisance d'antisensibilisatrice dans le sang des hémoglobinuriques que l'attaque d'H. P. est rendue possible.

Puis les mêmes auteurs reprenant les recherches de Morel, Courmont et André que nous mentionnons plus loin sur l'élimination urinaire dans l'H. P. établissent la loi de la dissociation choruro-urétique déjà indiquée par Robin.

MM. Widal, Abrami et Brissaud reprennent la même

étude en précisant la façon dont se comportent les trois éléments que contient tout sérum même normal :

a) Action normale du froid sur les éléments du sérum.

Dans tous les sérums, il y a trois substances : sensibilisatrice, complément et antisensibilisatrice (celle-ci est surtout anticomplémentaire). A 37° ces trois substances sont en équilibre et se neutralisent. La sensibilisatrice à 0° est toujours fixée sur les hématies. Le complément lui-même, contrairement à ce qu'on croyait, l'est aussi, quoique moins complètement que la sensibilisatrice.

L'antisensibilisatrice pendant le refroidissement reste libre dans le sérum. Incapable à 0° d'empêcher la fixation sur les hématies de la sensibilisatrice et même du complément elle reprend son pouvoir empêchant, pendant le réchauffement.

(Cependant, si on laisse assez longtemps le mélange de sérum et d'hématies, à la glace, l'antisensibilisatrice arrive elle-même à se fixer finalement et toute hémolyse devient impossible).

b) Dans le sang des hémoglobinuriques il y a insuffisance d'antisensibilisatrice d'où possibilité de l'hémolyse et de la R. D. L.

c) Explication de certains échecs de la réaction de Donath et Landsteiner par l'inégalité d'adhésion des éléments du complexe hémolytique entre eux :

La raison de certains échecs de la R. D. L. doit-être dans l'inégalité d'adhésion de l'anti-hémolysine avec la sensibilisatrice et surtout avec le complément.

Le temps de réfrigération nécessaire à la dissociation du complexe est très variable (30 minutes à 12 heures) Si une demi-heure a été insuffisante pour fixer le complément alors que la sensibilisatrice est déjà fixée, il doit suffir de remplacer au sortir de la glace, le sérum par du complément de Cobaye (expérience de Kumagai et Inoue) ou de saturer l'antihémolyse par un excès de complément (expérience de Meyer et Emmerich).

Il peut y avoir aussi un excès de la rapidité avec laquelle l'antihémolyse rejoint le complément sur l'hématie et le neutralise. On sait que le temps de cette reconstitution du complexe est très variable (3 heures : Widal et Rostaine, 12 heures : Landstøiner).

Il faut donc parfois raccourcir le temps du refroidissement : c'est ce qu'a montré le quatrième malade de MM. Widal, Abrami et Brissaud chez qui la R. D. L. est devenue positive en refroidissant seulement dix minutes.

« En somme, toute R. D. L. comporte inévitablement « une phase pendant laquelle le complément a opéré sa « fixation au moins en partie alors que l'antihémolyse « est encore libre dans le sérum.

« C'est à ce moment, c'est dans les strictes limites de « cette phase, que nous devons faire cesser l'action du « froid et porter le mélange à l'étuve ».

Dans le sang du malade, le temps de refroidissement voulu sera toujours réalisé, quelque part, puisque les capillaires périphériques rejoignent plus ou moins directement les voies profondes et que le sang y reste donc plus ou moins longtemps exposé au froid.

Théorie colloïdoclasique

Dans les travaux les plus récents de Widal, Abrami et Brissaud, nous assistons à l'éclosion d'une conception nouvelle qui vient, sans s'y opposer, compléter la théorie hémolysinique : c'est la théorie qui met en jeu des modifications pathologiques de l'équilibre colloïdal. Cette théorie va relier l'hémoglobinurie paroxystique à tous les syndromes que l'on rattache actuellement aux phénomènes d'anaphylaxie.

Ils résument les résultats de leurs recherches dans un article sur « L'Autoanaphylaxie. Son rôle dans l'H. P. Traitement antianaphylactique de l'Hémoglobinurie. Conception physique de l'anaphylaxie »

L'hémoglobinurie paroxystique était considérée jusqu'ici comme une crise d'hémolyse déterminée par le froid. Mais l'intérêt qui s'attache à l'étude de l'H. P est à notre avis d'une portée beaucoup plus considérable. A côté des modifications humorales qui aboutissent à l'hémolyse, le froid produit constamment dans l'organisme de ces malades des troubles d'un ordre tout différent dont l'étude a été jusqu'ici complètement négligée. Ces troubles ne diffèrent en rien, dans leurs manifestations cliniques et hématologiques, de ceux du choc anaphylactique, l'attaque d'hémoglobinurie n'est pas seulement une attaque d'hémolyse, elle est encore et surtout, suivant l'expression que nous proposons, une attaque d'autoanaphylaxie *a frigore*, dont la dissolution des hématies n'est qu'une conséquence »

Ils observent que l'on trouve constamment dans l' H. P.

les symptômes caractéristiques du choc anaphylactique.

1° *Abaissement de la pression artérielle* : Elle s'abaisse d'abord de plus en plus, tombe de 5, 7, 10, 11 cm. puis se relève brusquement et atteint ou dépasse son taux primitif. Enfin elle revient au degré normal après l'accès.

2° *Leucopénie* : MM. Achard et Feuillé avaient déjà signalé l'existence de leucopénie et inversion de la formule leucocytaire. Ils attribuaient ces phénomènes à une leucolyse à *frigore*. Widal, Abrami et Brissaud trouvent les mêmes résultats, mais proposent une autre explication :

Il s'agirait d'une « leucopénie relative régionale avec hyperleucocytose centrale de compensation, identique à celle que l'on observe dans l'anaphylaxie » et que Biedl et Krauss ont trouvé expérimentalement chez l'animal.

3° *Troubles de la coagulation sanguine* : Dans les états anaphylactiques on a toujours trouvé ces troubles : soit incoagulabilité, soit hypercoagulabilité avec redissolution du caillot. Sallé et Hayem avaient déjà signalé la redissolution.

Widal, Abrami et Brissaud trouvent :

a) *Hypercoagulabilité*, constante due à une diminution passagère de l'activité de l'antithrombine ; b) *Le sang veineux est plus ou moins rutilant* ; c) *Irrétractibilité du caillot* plus ou moins complète ; d) *Fibrinolyse ou autolyse du caillot* très fréquente mais inconstante, totale ou partielle.

La leucopénie, la chute de la pression artérielle, l'hypercoagulabilité, la rutilance du sang, l'irrtractibilité

du caillot et la fibrinolyse marchent de pair pendant la crise.

Ces phénomènes d'ordre anaphylactique proviennent-ils de la présence dans le sang des produits de l'hémolyse ? Pour Widal, Abrami et Brissaud, il n'en est rien. En effet :

a) Il y a des crises frustes accompagnées des symptômes précédents sans destruction globulaire ;

b) Dans les crises fortes, les signes anaphylactiques précèdent la destruction globulaire ;

c) Si on hémolyse les hématies par la R. D. L. et qu'on les réinjecte, on provoque de l'hémoglobinurie sans symptômes d'anaphylaxie ;

d) Les crises hémolytiques provoquées par d'autres moyens ne s'accompagnent pas de symptômes anaphylactiques.

Donc on trouve dans l'H. P. que : « Les premières manifestations d'anaphylaxie sont contemporaines d'une rupture dans l'équilibre des éléments hémolytiques du plasma. L'analyse du processus hémolytique *in vivo* nous a montré que ce processus traverse dans son évolution trois stades successifs, comme l'ont vu les premiers MM. Moro et Noda.

» a) Stade purement plasmatique qui se manifeste par la brusque augmentation du complément et de la sensibilisatrice en circulation.

» b) Stade globulaire traduit par la diminution rapide de ces deux corps qui se fixent sur les hématies.

» c) Enfin un stade terminal : l'hémoglobinémie, révélant la dissolution des globules rouges altérés.

» C'est au cours du premier de ces stades, au moment où le complément et la sensibilisatrice se libèrent de l'antihémolysine et augmentent dans le plasma, que l'on voit survenir les premiers symptômes d'ordre anaphylactique ? Ils sont consécutifs à la rupture par le froid du complexe hémolytique : Une brusque dislocation d'éléments normaux du plasma, voilà ce qui produit le choc anaphylactique ».

La thérapeutique consistera donc dans la consolidation du complexe hémolytique des hémoglobinuriques. Rostaine avait cherché à l'obtenir par l'injection de sérum antisensibilisateur. Nolf par l'injection de propeptone. Glassner et Pick par l'injection de sérum de cheval ou de sérum humain normal. Widal, Abrami et Brissaud donnent la préférence à l'*autosérothérapie*. Les effets qu'ils en obtiennent sont excellents, mais malheureusement assez peu durables.

Ils concluent que dans l'HP c'est l'équilibre colloïdal du plasma qui est troublé. Le froid n'est sans doute pas le seul agent physique qui puisse déclancher les phénomènes anaphylactiques. Des agents du même ordre doivent régir les autres phénomènes anaphylactiques : urticaire, asthme, œdèmes, purpura, hémophilie, etc.

Le rapprochement entre l'hémoglobinurie paroxystique et divers autres syndromes anaphylactiques avait déjà été fait par les observations de Perivier, Debailleux, Bryant, etc., et est confirmé par celle citée plus haut de Roch et Liengme.

On peut encore rapprocher des précédents les articles de Burmeister et de Bondy et Strisower qui obtiennent

une désensibilisation partielle au froid par injection intra-veineuse d'une solution hypertonique de NaCl., ainsi que ceux de Ricaldoni qui à force de patience parvient à désensibiliser provisoirement à l'action du froid une malade, et de Schiassi confirmant les rapports observés par Widal, Abrami et Brissaud entre l'hémoglobininurie paroxystique et le choc anaphylactique.

Citons encore le volume consacré par Salen à l'hémoglobininurie paroxystique. Il met à l'origine de ce syndrome l'infection syphilitique ou parasyphilitique. Celle-ci provoque des troubles colloïdaux dans le sérum : les colloïdes dispersés sont agglomérés et précipités en amas et dans les cas extrêmes il y a agglutination. Cette agglutination laisse les globules rouges à la merci de l'attaque des hémolysines qui peuvent ou non exister dans le sérum.

Salen classe les cas d'hémoglobininurie paroxystique en 4 catégories :

Types	Crise hémoclasique et choc clinique	Sensibilisation des globules rouges	Hémoglobininurie	Hémoglobininémie	Dimin. des globules rouges	Hyperurubinurie
1°	+	+	+	+	+	+
2°	+	+	— ou ?	— ou ?	+	+
3°	+	+	—	—	+	+
4°	—	?	—	—	+	+

Il propose le nom d'urobilinurie due au froid ou au frisson au lieu de celui d'hémoglobininurie paroxystique.

Rappelons enfin les très rares observations d'hémoglobininurie familiale de Atele, Guthrie, etc. faits qui peuvent peut-être s'interpréter par une hérédité de tempérament colloïdoclasique.

5° L'Ecole Japonaise

Avec Kumagai, Ito, Inone, Matsuo, etc., l'école japonaise continue d'une façon générale les recherches de l'Ecole de Widal en précisant quelques points intéressants.

Kumagai et Inone confirment les recherches de Widal et Rostaine sur le pouvoir antisensibilisateur et surtout anticomplémentaire du sérum des hémoglobinuriques.

Ils mettent en rapport l'existence de l'hémolysine au froid avec l'infection syphilitique. Cette hémolysine existe dans la syphilis tertiaire et manque toujours chez les non syphilitiques.

Ils concluent ainsi leur étude :

« 1° La réaction de Donath et Landsteiner sur 25 cas a donné sans exception un résultat positif quand nous avons eu soin d'enlever par lavage le sérum après union de l'hémolysine et des hématies, puis de rajouter du complément.

» 2° Le résultat négatif de l'expérience de D. L. obtenu » par certains auteurs même avec adjonction de complément est dû probablement à l'action anticomplémentaire du sérum :

» 3° L'autohémolysine peut être décelée dans les exsudats et transsudats des hémoglobinuriques comme » dans la phlyctène du vésicatoire, sérum qui peut être » employé pour l'hémolyse.

» 4° Il y a une forme latente de H. P.

» 5° Les malades qui ont de l'hémolysine dans le sang

» et qui ne font pas d'hémoglobinurie par l'action du
» froid réagissent à cette action par de l'albuminurie.

» 6° L'autohémolysine au froid se rencontre chez les
» syphilitiques tertiaires et dans les maladies parasyphi-
» litiques.

» 7° Elle manque dans la syphilis secondaire.

» 8° Chez les non syphilitiques on ne la trouve jamais
» (à l'exception d'un cas de tumeur du cerveau).

Kumagai et Ito dans un nouveau travail *étudient longuement la façon dont se comportent dans leur union avec la sensibilisatrice les parties constituant le complément* : pièce intermédiaire, pièce terminale et « sogenannte dritte Komponente ».

Kumagai et Ito après Widal, Abrami et Brissaud constatent que le complément (aussi bien que la sensibilisatrice) a besoin lui aussi d'une basse température pour se fixer. Neufeld et Handel contrairement à Erlich et Morgenroth avaient déjà constaté qu'en laissant le mélange sérum plus hématies assez longtemps à la glace, le complément se fixe aussi. Brand et Hacker avaient montré que la pièce intermédiaire du complément se fixe à basse température tandis que la pièce terminale a besoin pour se fixer d'une température plus élevée. Kumagai et Ito démontrent, par une expérience, qu'il faut, pour avoir l'hémolyse avec un sérum inactivé, ajouter le complément *avant* de refroidir ou refroidir une deuxième fois après avoir rajouté le complément. Ils n'ont pas eu toujours (contrairement à Widal) d'hémolyse en débarrassant les globules sensibilisés du sérum soi-disant antisensibilisateur et en rajoutant, à la sus-

pension de ces hématies dans une solution d'NaCl, du complément frais.

Du reste par leur procédé (refroidir une seconde fois après avoir rajouté le complément) Kumagai et Ito ont eu quelques insuccès qu'ils attribuent au fait qu'en l'absence de complément l'avidité de l'ambocepteur pour les hématies est très diminuée.

Par des expériences, ils prouvent l'inexistence de l'hémolysine particulière au CO₂ de Hymans Van Den Bergh.

Enfin ils exposent des expériences sur la fixation de l'antihémolysine de Widal et Rostaine.

*
* *

Nous pourrions résumer ainsi les conclusions auxquelles aboutit la théorie hémolysinique :

1^o Tout sérum renferme un complexe hémolytique comprenant le complément, une sensibilisatrice au froid et une troisième substance à action antisensibilisatrice et anti-complémentaire.

2^o Chez le sujet normal ces trois éléments restent en équilibre ou y reviennent lorsque cet équilibre est rompu momentanément sous l'action du froid, sans qu'à aucun moment les conditions de l'hémolyse soient réalisées.

3^o Chez l'hémoglobininurique cet équilibre est rompu comme le prouve la réaction de Donath et Landsteiner, laquelle *doit* pouvoir toujours être réalisée si l'on s'astreint à de patients tâtonnements pour découvrir le

temps de refroidissement et la température optima qui varient suivant les malades.

Cette rupture d'équilibre entre les éléments du complexe hémolytique doit probablement être attribuée au fait que la sensibilisatrice n'existe qu'en quantité insuffisante dans le sérum de ces malades.

4° Pour l'Ecole Japonaise, l'hémoglobinurie est sous la dépendance d'une infection syphilitique.

Pour Widal et pour la plupart des auteurs avec lui c'est une manifestation d'autocolloïdoclasie.

B. Théorie hémolysinique tenant compte de l'intervention d'agents physico-chimiques

Les auteurs cités jusqu'ici expliquent l'hémolyse sans faire intervenir d'autres éléments que ceux qui constituent proprement le complexe hémolytique, plus ou moins altérés sous l'action du froid.

Nous placerons à la suite de ces théories celles qui placent la production ou la mise en œuvre de l'hémolyse sous la dépendance de *certaines agents physico-chimiques normalement présents dans le sang et qui chez l'hémoglobinurique seraient en insuffisance ou en excès.*

Nous résumerons d'abord les travaux de Hymans Van den Bergh sur le rôle du CO₂, puis ceux de Froin et Pernet sur le rôle du chlorure de sodium.

1° Influence de l'acide carbonique du sang

Hymans Van Den Bergh, tout en admettant dans la majeure partie des cas l'existence de l'hémolysine de D et L, se demande si l'hémolysine signalée par ces auteurs est bien la cause et non le résultat de l'accès d'hémoglobinurie. Il fait remarquer en outre que *in vivo* le refroidissement nécessaire à l'accès est beaucoup moindre que celui qui est nécessaire *in vitro*, et enfin qu'il faut bien reconnaître que, dans certains cas, malgré l'adjonction de sérum frais, on ne parvient pas à avoir une réaction positive.

Il en conclut qu'il doit y avoir d'autres éléments qui favorisent ou empêchent l'hémolyse. Tout d'abord, au lieu de laisser coaguler le sang pour l'obtention du sérum à la température ambiante il le laisse coaguler à l'étuve à 37°.

La R. D. L. jusque là négative devient positive.

Puis il étudie l'action des éléments que le sang contient normalement, il pense au CO₂ qui, dans ce sang, à circulation ralentie par des troubles vasomoteurs, doit être particulièrement abondant.

L'action du CO₂ avait été étudiée déjà par Murri, Lepine, Mannaberg et Donath.

Après divers dispositifs Hymans refait simplement la réaction de Donath-landsteiner sous une cloche contenant du CO₂. Il obtient l'hémolyse même avec du sérum obtenu par coagulation à la température du laboratoire. Il l'obtient également en ne refroidissant qu'à 25 ou 30°.

Il constate que dans cette nouvelle réaction on ne peut réactiver, par apport de sérum nouveau, le sérum chauffé à 55°. Pour lui il s'agit donc d'une réaction nouvelle où entre en jeu une hémolysine différente de celle qui joue dans la R. D. L.

2° Influence de la concentration en chlorure de sodium

Froin et Pernet ont démontré l'existence d'un complexe hématique libre et d'un complexe hématique fixé sur les hématies. Chacun de ces complexes est formé du groupement de quatre substances :

Agglutinine ;

Sensibilisatrice ou toxone ;

Toxine hématique ou complément ;

Antitoxine.

L'accès d'hématolyse de l'HP *a frigore* est dû à la dissociation du complexe libre dans le plasma sanguin. Les faits apportés par les auteurs ont pour but de montrer que, dans le sang de l'hémoglobininurique, le froid agit d'une façon élective sur la toxine du complexe hématique pour engendrer l'accès hémolytique.

On sait que les toxines, soit d'origine bactérienne, soit d'origine cellulaire sont très sensibles aux variations de température. Inactives à 0° leur activité est au contraire maxima aux environs de 37° et est détruite à 56°.

Les auteurs établissent que « la toxine hématique obéit nettement à l'influence de ces actions thermiques. Si cette toxine chez les hémoglobininuriques est plus sensible au froid qu'à l'état normal, cela ne suffit pas, néanmoins, à comprendre pourquoi son adhésion à

« l'antitoxine se relâche et pourquoi elle se fixe sur les
« hématies qui se trouvent à son contact pour les dé-
« truire ».

Ils mettent en lumière le rôle joué dans l'adhésion des éléments du complexe hématique par le chlorure du sodium déjà étudié comme nous le verrons plus loin par P. E. Weill et Chevallier.

Froin et Pernet écrivent : « Il est impossible de com-
« prendre comment se fait cette rupture (entre la toxine
« et l'anti-toxine) si l'on ne connaît pas le mécanisme
« qui préside à l'adhésion des corps constitutifs du com-
« plexe.

« De nombreux faits sur lesquels nous ne pouvons
« insister ici, nous permettent d'avancer que le NaCl
« est l'agent nécessaire qui permet l'adhésion à l'anti-
« toxine des différents corps des complexes hématiques.
« Les expériences montrent l'action du NaCl sur le com-
« plexe plasmatique ».

1° Le froid s'oppose à l'action antihémolytique du NaCl ou atténue cette action, (les sucres en solution isotonique consolident également le complexe hématique malade plus énergiquement que la solution du NaCl).

2° Si le pouvoir antihémolytique du NaCl sur le sérum refroidi est abaissé il reste par contre normal sur le sérum à chaud.

Les études suivantes de ces auteurs se rapportent à la
« démonstration directe de l'influence de l'NaCl sur le
« sérum et son complexe et non sur les globules rou-
« ges ».

« A l'action directe du froid sur les hémolysines du « complexe hématique des hémoglobinuriques *a frigore* », « au mode de dissociation propre à chacun des corps « constitutifs du complexe hématique des hémoglobinuriques *a frigore* ».

C. Théorie de la fragilité globulaire

Un autre groupe d'auteurs parmi ceux qui placent comme les précédents le siège de l'hémolyse à l'intérieur du système vasculaire, attribue ce phénomène non pas à la présence d'hémolysine libre dans le sang mais à une fragilité globulaire spéciale à l'égard des agents infectieux ou des agents mécaniques.

1° Auteurs admettant l'origine infectieuse de la fragilité globulaire dans l'hémoglobinurie paroxystique

C'est surtout aux infections à protozoaires que pensent ces auteurs et en première ligne au tréponème de la syphilis, puis à l'hématozoaire du paludisme, etc.

Nous avons déjà mentionné en passant les rapports que remarquent Kumagai et Inoue entre la syphilis tertiaire ou les infections parasyphilitiques et l'hémoglobinurie paroxystique.

Herringham, Robin, Delabrosse, Charpentier, Ilgner, von Greenhow, etc., avaient déjà antérieurement fait le rapprochement entre l'hémoglobinurie paroxystique et la malaria, la syphilis et des infections diverses.

Fejes et Kentzler qui, nous l'avons vu plus haut, ont admis en partie la théorie hémolysinique de Donath et Landsteiner, mettent l'hémoglobininurie paroxystique sur le compte d'une action toxique, peut être due à l'infection syphilitique que l'on observe si souvent dans l'anamnèse des hémoglobininuriques.

Pour confirmer cette possibilité, Fejes expérimente sur le cheval qui présente une affection très voisine de l'H. P. humaine :

1° Quatre fois à six jours d'intervalles il injecte à un cheval les hématies d'un litre de son propre sang, lavées plusieurs fois. L'examen du sang ne révèle aucun phénomène particulier.

2° Il fait travailler 4 heures ce cheval ainsi préparé. Il n'y a pas d'hémoglobininurie mais le sang est hémolytique et la résistance globulaire accrue.

3° Il infecte le cheval avec le trypanozomum equiperdum, proche parent du spirochète de la syphilis et qui donne une maladie du coït très analogue à la syphilis.

Huit jours après, le sang est encore bien plus hémolytique, avec ou sans refroidissement et la R. G. a augmenté en proportion.

Comme contrôle il constate que l'on n'obtient rien de semblable en faisant travailler un cheval non préparé ou en infectant un cheval non préparé par le trypanozomum equiperdum.

Meyer et Emmerich étudient les rapports entre l'H. P. et diverses maladies à protozoaires. Dans l'HP la plupart des malades ont eu la syphilis. Il y a aussi l'hémoglobininurie dans la malaria ainsi que dans des

infections à piroplasmes. La formule sanguine de ces malades : lymphocytose avant l'accès, polynucléose et disparition des éosinophiles pendant l'accès, est celle des infections et intoxications.

Achard et Feuillé, comme nous le verrons plus loin, constatent aussi la fragilité globulaire dans l'hémoglobinurie paroxystique, sans tenter de l'expliquer.

2° Auteurs admettant dans l'hémoglobinurie paroxystique une fragilité globulaire spéciale à l'égard des actions mécaniques.

Chvostek insiste sur le rôle joué par une simple action mécanique dans la destruction des hématies. On obtient l'hémolyse soit par une simple ligature du doigt sans exposition au froid, soit par centrifugation, soit plus simplement en secouant énergiquement à la main des échantillons de sang d'hémoglobinuriques.

Donath, qui a essayé de reproduire son expérience, reconnaît que les hématies des hémoglobinuriques sont en effet un peu plus fragiles à l'action mécanique que les hématies saines, mais il dit que l'hémolyse par ce moyen est inconstante d'un moment à l'autre chez le même sujet. Et enfin, dans la crise habituelle d'hémoglobinurie, une action mécanique ne saurait être invoquée.

Rapprochons en passant de la théorie mécanique de Chvostek la curieuse observation de Ensor et Wakelin Baratt.

Il s'agit d'un maniaque qui avait l'habitude de se frapper le front à coups de poings. Il n'y avait jamais

d'ecchymose visible et cependant chaque accès de cette manie était suivi d'hémoglobinurie.

Les auteurs émettent l'hypothèse que ces chocs répétés excitaient peut-être la sécrétion hémolysinique de l'endothélium des vaisseaux traumatisés.

Citons aussi l'observation de Thompson.

*
* *

En résumé, de la théorie qui place l'origine de l'hémolyse dans une fragilité globulaire anormale, il nous semble qu'il faille conclure qu'il est de nombreux cas où la présence d'une hémolysine libre dans le sérum soit indémontrable.

Selon les cas, l'hémolysine reste libre dans le sérum auquel cas la réaction de Donath et Landsteiner est positive ; et nous assistons alors au syndrome décrit par le premier groupe d'auteurs ; ou bien l'hémolysine se fixe immédiatement sur les hématies en les fragilisant et en donnant lieu au tableau clinique décrit en dernier lieu.

II. — THÉORIE PLAÇANT L'HÉMOLYSE EN DEHORS DU SYSTÈME VASCULAIRE

Nous résumerons maintenant les travaux des auteurs qui placent le siège de l'hémolyse en dehors du système vasculaire.

Nous rappellerons d'abord très brièvement les noms de ceux qui placent l'hémolyse au niveau des *voies urinaires inférieures* : van Rossem place l'hémolyse dans la vessie, après passage des hématies à travers le rein, hémolyse due à la richesse excessive des urines en acide oxalique.

Silvestrini, Beale, etc. font du *foie* le lieu de la mise en liberté de l'hémoglobine.

**Nous en arrivons enfin aux auteurs
qui ont soutenu la théorie rénale
de l'hémoglobinurie paroxystique**

Peu d'auteurs du reste ont soutenu une théorie rénale pure. La participation du rein, son influence prédominante s'expliquent plus facilement par l'intermédiaire d'une lésion concomitante :

1° Soit lésion préalable du rein lui-même, néphrite

chronique par exemple, qui fait perdre à cet organe ses propriétés.

2° Soit trouble circulatoire vasomoteur qui, en troublant la circulation au niveau des voies urinaires supérieures modifie l'excrétion normale.

3° Soit enfin lésion toxique du rein provoquée par la mise en liberté dans divers tissus, dans le tissu musculaire en particulier, de toxines qui, en lésant le parenchyme rénal, troublent sa fonction.

Les très rares autopsies d'hémoglobinurie paroxystique semblent confirmer la théorie rénale. Aussi citerons nous tout d'abord les deux seules *autopsies* d'hémoglobinurie paroxystique qu'il nous a été possible de découvrir dans la littérature.

En 1891, Widal et Dieulafoy font la première autopsie d'H. P. et ne trouvent qu'un rein dur, imprégné d'hémoglobine. Il faudra attendre jusqu'en 1916 pour trouver une autre autopsie d'H. P. faite au Japon par Idei.

Idei rapporte un cas avec terminaison mortelle et autopsie. Son malade (qui avait lésion congénitale des valvules aortiques : absence de la valvule postérieure, raccourcissement marqué de la moitié antérieure de la valvule droite) après un bain de pieds froid, qui a déclenché une crise violente d'H. P. meurt en quelques jours par anurie. Cette anurie est le fait le plus remarquable de l'observation. Nous ne l'avons retrouvée nulle part ailleurs. Idei la rapproche de l'anurie de la bilieuse hémoglobinurique. Ce qui diminue peut être l'intérêt de l'observation c'est qu'il semble que le rein et le cœur du malade sont lésés indépendamment de

l'affection qui nous occupe. Aussi les conclusions de l'autopsie ne peuvent-elles être considérées comme se rapportant toutes à l'H. P.

Il est bien difficile de discriminer les lésions qui peuvent être rattachées soit en tant que cause, soit en tant qu'effet à l'H. P. de celles qui peuvent avoir été causées par des processus morbides concomitants. Quoiqu'il en soit, Ici observe les faits suivants : les reins seuls sont lésés. Ils le sont tous deux de façon identique.

Macroscopiquement : Rein gauche $13 \times 7 \times 5$, 5. Poids 245 gr. décapsulation facile, surface lisse, brun foncé, mais, en regardant de près, très fine pigmentation. Consistance ferme. Surface de coupe : se tuméfie. Capsule normale, corticale, peu visible. Médullaire modérément injectée. Pigmentation des colonnes de Bertin. Muqueuse du bassinet présentant quelques suffusions sanguines étendues.

Au microscope : En divers endroits de la substance interstitielle, îlots de cellules rondes et îlots hémorragiques. Dans toutes les parties du parenchyme, surtout dans la substance médullaire : stase.

Les cellules des glomérules, des canalicules et des canaux excréteurs sont bien colorables, leurs noyaux sont bien visibles. Les canalicules sont un peu dilatés. Leurs cellules quelque peu aplaties.

Des modifications importantes s'observent dans les glomérules, les canalicules et les canaux excréteurs : ils sont bloqués par la présence ; a) d'une substance albuminoïde dont la couleur à l'hématoxyline-éosine va du gris au brun foncé ; b) de cellules détachées en partie

bourrées de pigments bruns ; c) de longs cylindres colorés en jaune ou brun foncé par le pigment,

L'abondance des grains pigmentaires va en augmentant vers la portion inférieure des canalicules. Elle est surtout grande dans la médullaire. La capsule de Bowman ne renferme pas de grains pigmentaires. Les grains pigmentaires ne réagissent pas aux réactifs du fer.

Après avoir rapporté ces deux autopsies qui confirment la prédominance et presque l'exclusivité des lésions dans le rein, nous aborderons les diverses conceptions proposées par les promoteurs de la théorie rénale.

A. — Hémolyse par lésion rénale antérieure.

Pour Hayem, l'hémoglobinurie paroxystique ne relève aucunement d'une maladie du sang. Il n'y a jamais d'hémoglobinémie. Tout se passe au niveau du rein qui, altéré antérieurement, laisse passer des globules rouges, secondairement hémolysés dans l'appareil urinaire. Les comptes rendus de la Société Médicale des Hôpitaux de cette période sont riches en discussion à ce sujet.

Albert Robin, sans oser être aussi affirmatif que Hayem, croit également à une origine rénale. Un peu plus tard, il est plus affirmatif et ajoute à l'élément rénal un trouble de l'assimilation se traduisant par l'augmentation de la quantité d'urée excrétée, sans augmentation des chlorures.

Dans un nouvel article, il précise son point de vue à

l'occasion d'une autopsie d'un hémoglobinurique non paroxystique et classe ainsi les hémoglobinuries :

1° Celles qui ont besoin d'un trouble de la nutrition, (inanition, désassimilation azotée, syphilis, paludisme, etc.) plus un trouble rénal :

Ce sont :

a) l'hémoglobinurie paroxystique simple ;

b) » prébrighitique ;

c) » postbrighitique.

2° Celles qui ont pour cause une diminution de résistance des globules rouges. S'il y a ici des altérations rénales, elles sont dues à l'irritation causée par l'excrétion de l'hémoglobine. Il suffit d'un poison des globules rouges pour les déclancher :

Ce sont les hémoglobinuries toxiques.

Rendu oppose à cette classification deux objections :

Pourquoi un grand nombre de malades sont-ils hématuriques au lieu d'être hémoglobinuriques ?

Pourquoi beaucoup d'hémoglobinuriques paroxystiques sont-ils, en apparence, très bien portants ?

En France, Courmont, Morel et André reviennent à la théorie rénale à propos d'un cas cité dans la thèse de Hornus.

Il s'agit d'une femme de quarante ans, syphilitique depuis six ans. Les conclusions de leurs recherches sont les suivantes :

1° Le nombre des globules rouges est parfois très diminué, les hématies ne présentent pas de parasites ?

2° Il n'y a pas de leucocytose mais de la mononucléose simple.

3° Le caillot au moment des crises est boueux, friable.

4° Le sérum n'est pas hémolytique. La R. D. L. est toujours négative, les globules ne sont que très légèrement fragiles au moment des crises :

5° L'hémoglobininémie apparente n'est qu'une fausse hémoglobininémie. Ils ne la constatent plus dès qu'ils prennent la précaution de fixer les globules rouges à la formaline dès leur sortie des vaisseaux (c'était la théorie de Hayem).

6° Les urines, au moment de la crise, s'appauvrissent immédiatement en chlorures (ceux-ci passent de 5 gr. à 1 gr. 81 par litre) et le point cryoscopique s'élève (de -1° ; 37 à $0^{\circ}75$).

7° Pendant ce temps le sérum se charge de chlorures et son point cryoscopique s'abaisse ; même en dehors des crises le sérum peut avoir un point cryoscopique fort abaissé (jusqu'à $-0^{\circ}, 81$).

Donc chez cette malade c'est le rein qui est touché plus que le sang, puisqu'il n'y a ni hémoglobininémie, ni sensibilisatrice, ni hémolysine et que les chlorures sont retenus pendant la crise.

Scheidemandel cite le cas d'une jeune fille de 24 ans qui a des accès d'H.P. en marchant pieds nus sur un sol froid ou en trempant un pied dans l'eau froide, mais n'en a pas en y trempant les mains. Il n'y a pas d'hémoglobininémie bien que les globules rouges tombent de 3.200.000 à 1.500.000. Il conclut que l'hémolyse se faisait directement dans les reins avec excrétion immédiate de l'hémoglobine.

Tedezko cite l'observation d'un cas d'hémoglobininurie,

consécutive à une néphrite aigüe, où toute la sérologie est identique à celle que l'on observe dans l'H.P. Il discute sans conclure les diverses observations où une lésion rénale semble avoir fait le lit à l'H.P. (De Castello, Fleckseder, Scheidemandel, Courmont Morel et André).

B. — Hémolyse au niveau du rein par troubles vasomoteurs.

Déjà Harley et Hayem avaient entrevu le rôle de la congestion rénale par troubles circulatoires dus au froid.

D'autres auteurs avaient supposé à l'origine de cette congestion rénale vaso-motrice, l'existence d'une prédisposition personnelle : (Pavy, Mackensie, Murri, Roques), ou d'une constitution anormale du sang (Dickinson).

Salle soutient le premier d'une façon systématique la théorie de l'origine vasomotrice. Pour lui il s'agirait d'une névrose constante et qui présenterait des exacerbations paroxystiques sous l'influence de causes externes agissant sur la peau, tel que le refroidissement brusque.

Depuis lors, nous l'avons vu incidemment, de nombreux auteurs ont fait la part des troubles vasomoteurs dans la pathogénie de l'hémoglobinurie paroxystique.

C. — Théories plaçant l'hémolyse au niveau du rein par suite d'une action toxique.

Cette action est due à la mise en liberté de toxines au niveau des tissus, en particulier au niveau du tissu musculaire;

L'origine de cette théorie est dans le rapprochement qui fut fait entre l'hémoglobinurie paroxystique chez l'homme et une affection analogue du cheval.

Lucet, frappé de l'analogie entre l'H. P. chez l'homme et l'H. P. du cheval avait cherché à les mettre en parallèle. Chez le cheval, le rôle de l'hémoglobine musculaire paraît prépondérant. Cette hémoglobine est libérée au milieu d'un syndrome paralytique des plus graves. Chez l'homme les lésions musculaires au cours de l'H. P. semblent tout à fait exceptionnelles puisqu'il n'y a, croyons-nous, que l'observation de Meyer Betz qui apporte un fait de ce genre : il s'agit d'un cas d'hémoglobinurie avec lésion musculaire à tableau de dystrophie musculaire progressive. Cette hémoglobinurie se distinguait d'ailleurs de l'H. P. en ce que le froid n'y jouait aucun rôle et que le R. D. L. était négative.

Des lésions constatées dans l'hémoglobinurie du cheval, il était naturel que l'on cherchât à passer à l'hémoglobinurie paroxystique de l'homme.

En France, Achard et Feuillé recherchent la source de l'hémoglobinurie soit au niveau des reins, soit au niveau des muscles. Nous tenons à donner ici un résumé de leurs importants travaux.

Dans un premier travail ils étudient les variations que peut présenter la résistance des hématies dans l'H. P. Ils la trouvent à peu près intacte. Par contre la résistance des globules blancs est excessivement diminuée, déjà avant l'accès, de même que l'activité leucocytaire.

Puis, s'appuyant sur les travaux précédents, ils étudient le mécanisme possible de l'hémoglobinurie.

a) La théorie de l'hémoglobinémie globulaire leur paraît tout fait improbable. D'abord parce que la R. G. est normale, puis parce que le fait même de l'hémoglobinémie est contesté par nombre d'auteurs (Hayem, Courmont, Morel et André, Choroschilow, etc).

La présence d'hémolysines dans le sang est inconstante.

La R. D. L. manque souvent et du reste il n'y a pas d'hémolysine dans l'H. P du cheval tandis qu'il peut y avoir des hémolysines sans hémoglobinurie.

Il faut donc chercher du côté du rein.

b) Camus et Pagniez ont constaté la faible diffusibilité de l'hémoglobine globulaire à travers le rein (Il faut en effet que le plasma en renferme 0, 23 % pour que le rein la laisse passer) et la grande diffusibilité de l'hémoglobine musculaire.

On pourrait soutenir, il est vrai, l'hypothèse que le rein concentrerait l'hémoglobine qui circule en faible proportion dans le sang. On invoque à l'appui de cette thèse le résultat des autopsies.

Dieulafoy et Widal ont trouvé que les cellules épithéliales des tubes contournés et de la branche ascendante de l'anse de Henle étaient infiltrées de pigments hémoglobiniques et que la lumière de ces tubes contenait de grosses granulations du même pigment. Lion, Dalché, ont fait les mêmes constatations.

Mais Achard et Feuillé, en autopsiant des chiens atteints d'hémoglobinurie expérimentale, n'ont jamais retrouvé cette infiltration cellulaire, excepté lorsque l'autopsie était faite 24 heures après la mort ou bien après

avoir injecté par l'uretère, du sang laqué dans le rein. Il s'agit donc de réabsorption ou d'altérations cadavériques et non d'élimination.

c) Quelle est donc l'origine du pigment dans l'hémoglobinurie ? Achard et Feuillé, dans une suite d'expériences, étudient la diffusibilité de divers sucs organiques et l'effet de leur élimination sur le parenchyme rénal.

1° Injections à des chiens de sang laqué : hémoglobinurie en quatre minutes avec quelques hématies, des leucocytes, des cylindres granuleux et leucocytaires.

2° Injection d'hémoglobine purifiée : pas d'hémoglobinurie.

3° Injections de sucs musculaires : hémoglobinurie en 17 à 22 minutes. L'urine n'est pas hémolytique. Pas de R. D. L. Pas d'hémoglobinémie.

4° Injection de suc de muscles blancs de lapin : hémoglobinurie très vive. Donc ici on a une forte hémoglobinurie avec une proportion très faible ou même nulle d'hémoglobine dans le plasma.

5° Injection de sucs leucocytaires : hémoglobinurie en quelques minutes.

En sacrifiant aussitôt, sans anesthésie, les animaux ainsi traités, on observe les faits suivants :

Les glomérules sont congestionnés. On trouve un ou deux globules rouges intacts dans leur cavité. Par places une nappe hémorragique avec globules rouges plus ou moins reconnaissables englobés dans une masse acido-phile granuleuse ou homogène. Dans les espaces inter-tubulaires on trouve quelques hémorragies intersti-

tielles. Les cellules des tubes contournés ont un protoplasma vacuolaire, leur noyau est en pycnose. Quelques tubes renferment des cylindres de substance acidophile granuleuse englobant des hématies.

Donc il y a eu hématurie rénale avec hémolyse intra-urinaire.

La cause de cette hématurie est une action toxique du suc musculaire qui lèse le rein. Ceci explique pourquoi il n'y a aucun rapport entre la faible quantité d'hémoglobine excrétée.

Ces expériences peuvent éclairer la pathogénie de l'H. P. Rien ne prouve en effet que celle-ci n'ait pas une origine toxique. Il peut y avoir même des lésions musculaires qui nous échappent.

Quoi qu'il en soit, il y a pour Achard et Feuille un élément rénal important dans le syndrome d'H. P. Quant à expliquer comment les globules rouges, dont tant d'ombres et de débris se retrouvent dans le sédiment urinaire, sont hémolysés après leur traversée rénale ; les auteurs admettent qu'aucune des hypothèses proposées n'est satisfaisante, (hémolysines urinaires, hypotonie urinaire, fragilité globulaire, hypothèse de Van Rossem sur l'action de l'acide oxalique de l'urine sur les hématies, etc).

Ainsi ce qu'il y a de plus important dans l'H. P. ce n'est pas l'hémoglobinurie, c'est l'albuminurie qui en indique la pathogénie.

Foix et Salin admettent comme Achard une participation rénale importante. Ils constatent en effet qu'il existe au point de vue de la coloration une opposition

manifeste entre le plasma à peine teinté et les urines rouges foncées. Cette opposition montre que le rein ne se comporte pas à la façon d'une simple filtre. Il n'est pas étonnant du reste que le rein soit lésé, car la présence d'hémoglobine en circulation, suffit à produire des lésions de cytolyse importante.

Mais ces auteurs insistent particulièrement sur la fragilité globulaire dans l'H. P. Dans l'observation de Foix, la R. G. était :

Pendant la crise H₁ : 54 ; H₃ : 45.

En dehors de la crise H₁ : 50 ; H₃ : 41.

Les globules du malade sont hémolysés par un sérum sain. Par contre le sérum du malade ne paraît pas contenir d'hémolysine. La R. D. L. est toujours négative.

Or, sur des animaux en expérience, l'injection intramusculaire d'un sérum hémolytique détermine une hémoglobinurie analogue dans sa durée et son intensité à l'H. P. humaine.

Si donc on ne retrouve pas d'hémolysine dans le sérum c'est que une hémolysine en circulation se fixe immédiatement sur les globules. Si on a pu retrouver une autolysine dans un sérum, c'est ou bien qu'elle existait en fort excès dans le sang ou bien qu'elle avait été mise en liberté au moment de la coagulation.

Enfin en injectant à des animaux du sérum hémolytique à doses croissantes, les auteurs obtiennent tous les degrés d'hémolyse depuis la destruction globulaire insignifiante avec albuminurie simple, jusqu'à la fragilisation globulaire caractéristique de l'H. P. et l'attaque d'hémoglobinurie.

La théorie rénale de l'hémoglobinurie paroxystique fut reprise dans de nombreuses études dont nous ne citerons que les principales :

Parmi de très nombreux travaux sur l'hémoglobinurie de marche (« marschhaemoglobinurie »), les articles de Porges, Klein, qui rapprochent l'hémoglobinurie paroxystique de l'albuminurie orthostatique, lordotique, de l'hémoglobinurie de marche, etc., en invoquant l'existence d'un fond commun à ces diverses affections : des troubles vasomoteurs de la circulation rénale.

Citons aussi la thèse de Andrard où il reprend d'abord la théorie de Robin et Lépine sur le rôle du rein dans l'hémolyse, le substratum de l'hémoglobinurie paroxystique étant une néphrite chronique évoluant à bas bruit, Andrard aboutit finalement à la théorie spléno-hépatorenale de Gilbert.

*
* *

Il nous semble en résumé qu'il faut retenir des théories qui placent l'hémolyse en dehors du système vasculaire :

- 1° La participation rénale constante et importante.
- 2° L'intervention probable d'une cause toxique dont l'origine exacte nous échappe, exerçant son action sur le parenchyme rénal et le rendant anormalement perméable à l'hémoglobine dont la faible diffusibilité normale à travers le rein paraît peu en rapport avec l'abondance de cette substance dans les urines.

III. — THÉORIES MIXTES

Nous placerons dans ce groupe tout d'abord les auteurs qui ont souligné les rapports entre l'hémoglobinurie paroxystique et les ictères hémolytiques.

Puis les travaux de l'école de Gilbert qui fait entrer dans ses conclusions les résultats de tous les travaux précédents.

Nous nous occuperons d'abord des travaux qui rapprochent l'hémoglobinurie paroxystique des ictères hémolytiques. Ces formes présentent pour nous un intérêt spécial puisqu'elles se rapprochent particulièrement de l'observation que nous avons donnée plus haut.

Hayem avait déjà reconnu la coloration jaunâtre des léguments, fréquente chez les sujets atteints d'hémoglobinurie paroxystique, mais disait qu'il s'agissait d'une pigmentation spéciale et non d'un ictère vrai.

Vast, dans sa thèse, étudie chez l'animal la coïncidence de l'hémoglobinémie et de l'ictère.

Bettmann dans l'observation citée plus haut cite un cas de crise hémoglobinurique accompagnée d'ictère hémolytique par fragilité globulaire.

Lesné et Ravaut écrivent que suivant la quantité de

substances hémolytiques injectées à un animal on a de l'hémoglobinurie, de la cholémie ou de l'urobilinurie. L'hémoglobinurie succède à une hémolyse massive, la cholémie à une hémolyse moyenne, l'urobilinurie à une hémolyse minime.

Brulé dans sa thèse sur « les ictères hémolytiques acquis » consacre un chapitre intitulé « Hémolyse, hémoglobinurie et ictère » à ce rapprochement. Il montre les rapports étroits entre l'hémoglobinurie et l'ictère vrai.

a) Il y a apparition d'ictère vrai au décours des crises prolongées d'hémoglobinurie.

b) Au cours d'ictères par fragilité globulaire il se produit des crises d'hémoglobinurie.

c) Expérimentalement, l'injection de substances hémolytiques provoque, suivant la dose, de l'ictère ou de l'hémoglobinurie.

Ces deux symptômes sont en somme secondaires l'un et l'autre à la déglobulisation. S'ils ne coïncident que rarement c'est que l'hémoglobinurie correspond à une hémolyse intense et fugace, l'ictère à une hémolyse légère et continue, en sorte que l'hémoglobine a le temps avant d'être éliminée, de se transformer en pigments biliaires.

Ces rapports étroits prouvent en même temps l'origine hémolytique de ces ictères.

Du reste depuis longtemps on avait vu survenir l'ictère chez des animaux par l'introduction dans leur organisme de substances hémolytiques variées, injection d'eau distillée, de toluyène-diamine, etc.

Puis viennent les observations déjà citées de Chauffard

et Troisier, Foix et Salin, Levy-Valensi, Hymans van den Bergh.

Ces observations nous amènent tout naturellement à étudier maintenant la théorie hépato spléno-rénale de Gilbert.

Gilbert, Chabrol et Bernard ont le mérite d'avoir fondé une théorie mixte qui tient compte tout à la fois de l'élément rénal et de l'élément hématique. Ils partagent la responsabilité du trouble hématique entre la rate dont ils ont observé l'hypertrophie si fréquente et le foie.

Leur théorie spléno-hépato-rénale tiendra donc compte de trois facteurs principaux :

a) *Facteur splénique* : Pour eux la rate est l'organe de l'hémolyse. Physiologiquement elle est un foyer d'élaboration d'hémolysines qui normalement restent cantonnées dans son parenchyme pour la destruction des hématies vieilles et pathologiquement se manifestent dans le sang circulant sous une double forme : la fragilité globulaire ou l'hémolysinémie. Ces deux phénomènes sont équivalents. Ils signifient seulement que, tantôt l'hémolysine est restée libre, tantôt elle s'est fixée immédiatement sur les hématies. Ils citent les exemples de ces deux processus.

Quelle est la cause de cette hypersplénie ? la syphilis peut-être. Ou bien des globules tarés provoquent-ils au niveau de la rate une surproduction d'anticorps destinés à les détruire.

C'est possible puisque la R. D. L. n'est pas spécifique de l'H.P. Elle existe aussi dans la syphilis, la P.G. le tabes.

b) *facteur hépatique* : M. Gilbert écrit : « l'ictère fait

partie du tableau clinique de l'H.P. La plupart des observateurs s'accordent à le mentionner vers la fin de la crise, en même temps que l'hypertrophie douloureuse du foie. Mais il est surtout intéressant de le voir alterner avec les manifestations urinaires... Si on analyse attentivement les antécédents de ces sujets (atteints d'H.P.) il n'est point rare de constater que l'apparition de l'ictère a précédé de longue date la 1^{re} crise d'hémoglobinurie. »

« Un lien indiscutable rattache entre eux les ictères acholuriques et les réunit avec certaines formes d'H.P. : Ces diverses manifestations d'un même état morbide sont liées à une suractivité des organes hémolytiques et du foie. Si cette suractivité reste modérée, il ne se produit aucune modification des hématies circulantes. Si elle devient plus marquée, on observe une fragilité des hématies périphériques. Au degré extrême de cette activité hémolysante se place l'hémoglobinémie et l'hémoglobinurie. Mais on comprend encore qu'un facteur rénal intervenant comme dans l'observation que nous avons rapportée l'H.P. puisse être la conséquence d'une simple fragilité globulaire »

c) *facteur rénal* : Enfin l'H.P s'accompagne d'un syndrome rénal. Parfois ce ne sont que des douleurs lombaires. Parfois c'est une néphrite véritable comme dans l'observation de la Presse Médicale de 1912.

Quelle est l'origine de cette néphrite ? Peut-être toujours la syphilis qui a déjà causé l'hypersplénie, ou tout autre processus toxique ou toxi-microbien comme celui que dès 1901 M. Gilbert proposait dans son article sur « la forme rénale de l'ictère acholurique simple : angio-

cholite chronique légère provoquant l'ictère acholurique simple, puis par toxi infection, la lésion rénale légère qui se traduit par l'albuminurie. Enfin la cholémie finit à la longue par créer une altération habituelle du sang consistant en une vulnérabilité particulière des hématies, provoquant en dernier lieu l'H.P.

Bénard, dans sa thèse, étudie la fonction érythrolytique de la rate. Il partage avec le Prof. Gilbert et contrairement à MM. Widal, Abrami et Brulé l'opinion que la rate est le grand centre de la création des hémolysines.

L'extrait splénique est hémolytique *in vitro*. Les globules rouges en instance d'hémolyse ont une résistance normale ou même augmentée. Puis, au moment où l'hémolyse commence, brusquement cette résistance cesse d'être mesurable.

IV. — TRAVAUX RÉCENTS

Ainsi que nous l'avons signalé plus haut, MM. P. E. Weill et Chevallier avaient étudié le rôle du chlorure de sodium dans l'hémolyse dans leur étude sur « l'influence de certaines solutions salines et en particulier de la solution isotonique de NaCl sur les propriétés hémolytiques du sérum chez un malade atteint d'hémoglobinurie paroxystique ».

Ces auteurs concluaient ainsi :

1° La R. D. L. devient négative quand on emploie du sérum étendu d'eau chlorurée physiologique au lieu du sérum pur.

2° La réaction de Kumagai et Inone est positive si les globules sont lavés, négative s'il reste des traces de sérum. Les épreuves de D. L. et Kumagai et Inone sont simultanément positives. *Seul* le mélange de sérum et d'eau chlorurée entrave l'hémolyse.

3° Le chlorure de sodium n'est pas le seul sel qui possède la propriété de former avec le sérum un mélange antihémolytique. Le citrate de soude par exemple a le même effet.

Puis M. P. E. Weill et ses élèves, parmi leurs nom-

breux travaux sur l'hématologie, consacrent un certain nombre d'articles à l'hémoglobinurie paroxystiques dont nous retiendrons les plus importants.

MM. Weill et Chevallier publient une observation très détaillée d'un cas d'H. P. qui se caractérise, au point de vue clinique, par le fait que le malade est sujet à deux variétés d'accès : des accès subits classiques d'H. P. et d'autres annoncés par des prodromes constants : L'abdomen augmente de volume, malaises vagues, le malade est abattu. Insomnie, anorexie, céphalées violentes, rachialgie, douleurs musculaires et rénales. La peau devient blafarde.

Puis quelques heures avant la crise le météorisme abdominal devient énorme. Le ventre est sonore, dur, sensible.

Les malaises et les douleurs augmentent.

Enfin surviennent des frissons intenses, la température s'élève : l'accès survient comme une décharge finale qui améliore tous les symptômes.

Ces accès peuvent se succéder d'une façon subintrante jusqu'à créer un véritable état de mal.

Au point de vue de l'hématologie on a :

R. D. L. positive. Coagulation retardée, anémie passagère pendant la crise, polynucléose au début de l'accès puis lymphocytose forte.

Au point de vue viscéral :

Le foie ne paraît pas sérieusement atteint, tout au plus est-il un peu gros. Pas d'ictère ni de cholémie.. C'est le rein qui semble jouer le rôle prépondérant : Les douleurs lombaires et urétérales peuvent atteindre un degré d'acui-

té tel qu'elles simulent au moment de l'accès des coliques néphrétiques. Anurie presque complète pendant l'accès. Il y a ensuite polyurie et en somme en 24 h. l'élimination urinaire, azotée, etc., est à peu près normale. Cependant l'urémie est augmentée et la constante d'Ambard s'élève à 0,12 au lieu du chiffre normal de 0,06 RW +

Les purgations ou le salicylate de soude arrêtent les accès, mais les malaises prennent alors une telle importance que le malade préfère ses accès au traitement.

Enfin MM. P. Emile-Weill et Stieffel font une « étude comparative des propriétés hémolytiques du plasma et du sérum des hémoglobinuriques. » Leurs conclusions sont les suivantes : « Le plasma et le sérum se comportent au point de vue de l'hémolyse comme deux liquides « absolument différents et l'hémolyse du sérum apparaît « en réalité comme un phénomène artificiel qui ne peut « à aucun degré être considéré comme la cause de l'hémoglobulinémie.

« De même les réactions classiques de l'H. P. *a frigore* « doivent à notre sens être considérées comme des moyens « de mettre en évidence une fragilité spéciale du sang, « caractérisée par la présence d'hémolysine dans le sérum. Elles n'ont aucun caractère de spécificité pour « l'H. P. *a frigore* qui n'est d'ailleurs vraisemblablement pas une maladie spéciale.

« Enfin le processus hémolytique paraît intimement « lié aux vices de la formation du caillot.

« Nous voulons encore dégager de notre étude une « autre notion intéressante : Il paraît exister toute une « échelle de degrés dans l'intensité du processus hémolytique.

« lytique, échelle que nous établissons de la façon suivante :

« 1° plasma spontanément hémolysé en correspondance avec les crises d'hémoglobinurie.

« 2° sérum seul spontanément hémolysé.

« 3° plasma hémolysé après la D. R. L.

« 4° sérum seul hémolysé après cette réaction.

« 5° plasma hémolysé après l'épreuve d'Ehrlich.

« 6° sérum seul hémolysé après l'épreuve d'Ehrlich.

« 7° plasma recueilli après le bain froid hémolysé après la R. D. L.

« 8° sérum seul hémolysé après la double épreuve.

« Bien entendu, toutes les fois où nous parlons de l'hémolyse du plasma le sérum est *a fortiori* hémolysé ».

Citons encore parmi bien d'autres l'article de M. P. Emile-Weil sur le temps de saignements dans divers cas d'états hémorragiques ou d'hémorragies importantes isolées où l'auteur constate que le saignement dans ces états est habituellement raccourci, tandis que la coagulation est retardée et que le caillot est irrétractile. Il remarque : « la part importante qui revient au système nerveux vasomoteur à côté de celle de la dyscrasie sanguine dans la réalisation des hémorragies ».

Citons encore la thèse de Mme Rameaux-Vareilles « contribution à l'étude des formes anormales de l'H. P. La forme pseudo-chirurgicale ».

Celle de Lahille sur les hémoglobinuries en général.

Les articles de Tixier et Troisier sur les « arthropathies auto-toxiques dans un cas d'H. P. » et de Tixier et Bidot sur « la forme pseudo-chirurgicale de l'H. P. ».

L'article de Berghausen sur « l'acidose des tissus et la production de l'H. P. » pourrait être rapproché des travaux de Weill et Chevallier, de Froin et Pernet.

Les articles de Ardin-Delteil, Derrieu et Azoulay, sur un cas d'H. P. traité sans succès par la médication antianaphylactique de Widal (bien que le malade présentât tous les signes d'un choc anaphylactique) et amélioré par le traitement hydrargyroarsénical.

CONCLUSIONS

1° Nous apportons un cas clinique d'hémoglobinurie paroxystique associée en dehors des accès, à un ictère chronique permanent avec augmentation au moment des accès et splénomégalie, rappelant l'ictère hémolytique.

2° Aucune des causes classiques de l'hémoglobinurie paroxystique ne peut être retenue, en particulier l'action du froid et celle de la syphilis.

3° Les examens hématologiques révèlent une anémie modérée mais constante, avec leucopénie habituelle et également modérée. L'anémie subit des aggravations brusques et importantes au moment des accès. La réparation globulaire est assez rapide.

4° La réaction de Donath et Landsteiner, maintes fois pratiquée, n'a pas montré l'influence du froid sur la fragilité globulaire.

5° En réalité les hématies du malade sont fragilisées à l'égard de son propre sérum et surtout à l'égard des sérums normaux, quelle que soit la température à laquelle l'épreuve est faite. Il s'agit donc d'une *fragilité globulaire* spéciale et non d'un trouble sérique.

6° La résistance globulaire par rapport aux concentrations salines n'est guère modifiée. L'hémolyse débute un peu trop tôt. Mais elle n'est pas complète même pour des concentrations salines extrêmement faibles.

7° Tous les traitements essayés sont inefficaces : injections de peptone, traitement arsénical, autohémothérapie, irradiations de la rate.

8° Il semble, au point de vue pathogénique, que nous soyons en présence d'un syndrome où le *facteur splénique* prédomine, tandis que les troubles rénaux et hépatiques ne sont pas évidents.

Nous joignons à cela une mise au point critique et bibliographique des travaux parus jusqu'à ce jour sur l'hémoglobinurie paroxystique.

Vu, le Doyen,

H. ROGER.

Vu, le Président,

LEMIERRE.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLÉTY

BIBLIOGRAPHIE

ACHARD et FEUILLÉ. — Hémoglobinurie paroxystique (*Soc Méd.*, 1908, p. 283).

ACHARD et FEUILLÉ. — Contribution à l'étude de l'hémoglobinurie expérimentale (*Arch. de med. experim.*, 1911, p. 529). Voir aussi les articles parus *Société de Biologie*, années 1909 et 1911.

ACHARD et SAINT-GIRONS. — Fièvre bilieuse hémoglobinurique. Remarques sur la pathogénie de l'hémoglobinurie. (*Soc. Méd.*, 1912, I, p. 749).

ACHARD et FLANDIN. — Autosérothérapie par voie sous-cutanée dans deux cas de rhume des foins (*Soc. Méd.*, 26/6/1914).

ACHARD et FLANDIN. — Traitement de l'urticaire à répétition, de la maladie de Quincke et du rhume des foins par l'autosérothérapie désensibilisatrice (*Soc. Méd.*, 21/5/1920).

AICKEN. — Congénital and familiary hæmoglobinuria. (*Lancet*, 1909, p. 444).

ARDIN-DELTEIL, DERRIEU et AZOULAY. — Un cas d'hémoglobinurie paroxystique *a frigore* traité sans succès par la médication antianaphylactique de Widal et amélioré par le traitement hydrargyroarsénical (*Soc Méd.*, 1922, p. 1362).

ATLÉE. — Family hémoglobinuria (*St. Bartholomew's Hosp. Journal*, 1901).

ANDRAUD. — Le rein dans l'hémoglobinurie paroxystique. (*Thèse Paris*, 1912-13).

BANG. — *Biochem. Zeitschrift.*, 1909, p. 269.

BATTEN. — Paroxysmal hæmoglobinuria. Exhibition of case (*John Hopkins Hosp. Baltimore*, 1915, XXVI, p. 60).

BECCO. — Sur un cas d'hémoglobinurie paroxystique a frigore (*Scalpel*, Liège, 1909-10, LXII, p. 297).

BENARD. — Troubles de la coagulation dans le traitement protéinothérapique des syndromes hémorragiques (*Soc. Méd.*, 23/2/1923).

BENARD. — L'hémoglobinurie paroxystique (*Journal médical français*, 1920, IX, p. 466).

BENARD. — Recherches sur la fonction érythrolytique de la rate (*Thèse Paris*, 1913, p. 106).

BERGHAUSEN — The rôle of acidosis of the tissues as a factor in the production of paroxysmal hæmoglobinuria (*Arch. Int. Med. Chicago*, 1912, IX, p. 127).

BETTI. — Della emoglobinuria da freddo (*Morgagni Milano*, 1912, LXXX, p. 201).

BETTMANN. — Ueber eine besondere Form des chronischen Ikterus (*Münch. Med. Woch.*, 1900, XXIII, p. 791).

BIELING et ISAAC. — Experimentelle untersuchungen über intravitale Hämolyse. (*Berlin. Klin. Woch.*, 1921, I, p. 615).

BOAS. — *Deutsche arch. fur Klin. Med.*, 1882.

BOIDIN. — *Monde Médical*, 1915.

BOIDIN. — *Presse médicale*, 1921, pp. 39 et 1019.

BORDQUIST. — The etiology of paralytic hæmoglobinuria illustrated by statistics of 422 cases obtained by the veterinary Institut Stockholm (*Scensk. Veterin.*, Stockholm, 1913, XVIII, p. 109).

BONDY et STRIZOWER. — *Wien. Arch. fur. Inn. med.*, 1922, II ou *Berl. Klin. Woch.*, 1921, p. 215.

BREM. — A case of paroxysmal hæmoglobinuria treated with salvarsan, with disappearance of the characteristic blood reactions and of the positive Wassermann reaction (*Calif. State Med. Jour.*, San Francisco, 1914, XII, p. 452).

BROWNING and WATSON. — Paroxysmal hæmoglobinuria.

Its relations to syphilis, especially in the light of the Wassermann reaction (*Inter. Clin. Philadelphia*, 1913, II, p. 111).

BROWNING and WATSON. — Même sujet. *Proc. Path. Soc. Great Brit. and Ireland*, 1912-13, XVII, p. 117.

BRISTOWE and COPEMANN. — Study on a case paroxysmal hæmoglobinuria (*Lancet*, 10/8/1879).

BRUCHNER. — Ueber paroxysmale Kältehemoglobinurie (*Jahrbuch f. Kinderheil*, Berlin, 1911, LXXIII, p. 131).

BRULÉ. — Les ictères hémolytiques acquis (*Thèse Paris*, 1909-10).

BRYANT. — Origine vasomotrice de l'hématurie (*Clinical Jour.*, 25/7/1900).

BURCKHARDT. — *Jahrbuch f. Kinderh.*, 1903.

BURGER. — Typischer Fall von Kältehäoglobinurie (*Berl. Klin. Woch.*, 1924, I, p. 555).

BURMEISTER. — Ueber paroxymale Hämoglobinurie und Syphilis. Zugleich ein Beitrag zum Problem des Erkältungskrankheiten. — Zur Beeinflussung der kälte Hämoglobinurie durch unspezifisch wirkende Salzlösungen (*Berl. Klin. Woch.*, 1922, I, pp. 134 et 333).

CABOT. — Origine de l'hémoglobinurie dans les modifications des vaisseaux du tissu rénal (*Amer. Med. Jour. of the Med. Science*, 1909).

CAMUS. — Les hémoglobinuries. Etude pathogénique (*Thèse Paris*, 1903).

CAMUS et PAGNIEZ. — Un cas d'hémoglobinurie au cours d'une néphrite chronique par action hémolysante de l'urine (*Soc. Méd.*, 26/4/1901). Voir aussi *Société de Biologie*, 1900, 1902 et 1909 et *Académie des Sciences*, 1902.

CHABROL et BENARD. — Le rein dans l'hémoglobinurie (*Gazette des Hôp.*, 1919, XCII, p. 85).

CHABROL et BENARD. — Les classifications actuelles des ictères (*Gazette des Hôp.*, 25/12/1920).

CHARPENTIER. — Hæmoglobinuria (London Baillière, Tyn-dall et Cox, 1910).

CHAUFFARD et TROISIER. — Deux cas d'ictère hémolytique (*Soc. Med.*, 30/10/1908, p. 411).

CHAUFFARD, TROISIER et GIRARD. — Ictère polycholique aigu à la fois par hémolysinémie et par fragilité globulaire au cours d'une anémie splénomégalyque (*Soc. Med.*, 1912, p. 727).

CHOROSCHILOW. — *Zeitschrift f. Klin. Med.*, 1907. LXIV.

CHVOSTEK. — Ueber das Wesen der Hemoglobinurie (*Deutsche*, 1884).

CHVOSTEK. — Zusammenfassen. Monograph. u. Litteraturübersicht (*Leipzig u. Wien*, 1894).

COCA et COOK. — Studies on the blood of two cases of paroxysmal hæmoglobinuria. The multiplicity of complement (*Zeitschrift. Immunitätsforsch*, Iena, 1914. p. 623 et 632).

COCA et COOK. — Parox. Hæmogl. (*Amer. Jour. of the Med. Science*, 1912, CXLIV, p. 203)

COURMONT, MOREL et ANDRÉ. — Recherches sur un cas d'hémoglobinurie paroxystique essentielle (cas de la thèse Hornus). (*Soc. Med.*, 1904, p. 1267).

COURMONT, MOREL et ANDRÉ. — Recherches sur un cas d'hémoglobinurie paroxystique essentielle. (*Lyon médical*, 1905, I, p. 120).

CUMSTON. — The spleno-renal-theory of paroxysmal hæmoglobinuria (*New-York Med. Jour.*, 1919, CX, p. 812).

CUNY. — L'hémoglobinurie paroxystique est-elle une maladie infectieuse ? (*J. de Med. Veter. et de zootechn.*, Lyon, 1910, XIV, p. 129).

CZERNECKI. — Hämoglobinurie und Hämolyse. (*Wien. Klin. Woch.*, 1908, XLII).

DATTA. — Emoglobinuria parossistica da freddo e sua terapia. (*Policlino*, 1920, XXVII, Sez. med., p. 422).

DEBAIREUX — Origine vasomotrice de l'hématurie. (*Clinical Jour.*, 22/2/1899).

DENNIE et ROBERTSON. — Study of a case of parox. Hæ-

mogl., serum reactions, urobilin and hemoglobin excretion. (*Arch. Int. Med. Chicago*, 1915, p. 205).

DICKINSON. — Hæmoglobinuria from muscular exertion. (*Clin. Soc. London*, 1894).

DIEULAFOY. — Hémoglobinurie. (*Manuel de Patho. Int.*, t. II, Paris).

DONATH. — Beiträge zur Lehre von der paroxysmalen Hämoglobinurie. (*Zeitschrift f. Klin. Med.*, 1904, XXXVI, p. 1590).

DONATH und LANDSTEINER. — Ueber paroxysmale Hämoglobinurie (*Münchrh. Med. Woch.*, 1904, XXXVI, p. 1590).

DONATH und LANDSTEINER. — *Zeitschrift f. Klin. Méd.*, 1906, LVIII, p. 171.

DONATH und LANDSTEINER. — Weitere beobachtungen auf paroxysmaler Hämoglobinurie (*Zentrallblatt f. Bakter. ; Jena.*, 1907, XLI, p. 205).

DONATH und LANDSTEINER. — Zu dem Artikel von W. Czernecki : Hämoglobinurie und Hämolyse (*Wien. Klin. Woch.*, 1908, XXI, P. 1565).

DONATH und LANDSTEINER. — *Zentrallblatt f. Bakterio*, XXXVIII, p. 554.

DONATH und LANDSTEINER. — *Archiv. f. exper. Path. u. Pharmacol.*, LIX, p. 97.

DONATH, LANDSTEINER, FEJES und KENTZLER. — *Zeitschr. f. Klin. Méd.*, 1910, LXXI.

DRESSLERS. — *Virchows arch.*, 1854, VI.

DRUMMOND. — Notes on a case of parox. Hæmogl. (*Méd. Jour Newcastle upon the Tyne*, 1912, XX, p. 57).

EASON. — *Jour of. Path. and Bacter.*, XI.

EHRlich. — *Zeitschrift f. Klin. Méd.*, 1881, III, p. 383.

EHRlich. — Ueber Hämolysin, (*Berl. Klin. Woch.*, 1899, XXII)

EMRYS-ROBERTS. — Parox. Hæmogl. (*British méd. Jour London*, 1915, II, p. 378).

ENSOR and WAKELIN BARATT. — Paroxysmal hæmoglobi-nuria of traumatic origin. (*Brit. Méd. Jour.*, 1903, p. 732).

FEJES. — Beitrage zur Aetiologie der parox. Hämogl (*Zeitschrift f. Klin Méd.*, 1911, LXXII, p. 377).

FEJES und KENTZLER. — Beitrage zur Pathologie der paroxysmalen Hämoglobinurie (*Zeitschrift f. Klin Méd.*, 1910, LXXI, p. 194).

FEUILLÉ. — Leucopathies, métastases, albuminuries et ictères leucopathiques. (*Thèse Paris*, 1908).

FOIX. — Un cas d'hémoglobinurie paroxystique a *frigore* par altération globulaire. (*Soc. Méd.*, 1909, XXVIII, p. 941).

FOIX et SALIN. — L'hémoglobinurie paroxystique expérimentale (*Arch. de Méd. expér. et d'anat. path.*, 1912 XXVI, p. 305).

FOIX et SALIN. — *Arch de méd expér. et d'anato. patho.*, 1913, XXV, p. 104).

FORSTER-WURZBURG. — Marschhämoglobinurie (*Berl. Klin. Wöch.*, 1919, II, p. 644).

FRÉUND. — *Deutsche arch. f. Klin. Méd.*; CV.

FRON et PERNET. — 1) Mécanisme de l'action du froid dans l'hémoglobinurie paroxystique a *frigore* II) NaCl et froid dans l'hémoglobinurie paroxystique. III) Action directe du froid sur les hémolysines du complexe hémolytique dans l'H. P. a *frigore*. IV) Mode de dissociation propre à chaque corps constitutif du complexe hémolytique dans l'hémoglobinurie a *frigore*. (*Soc. Biol.*, 1914, p. 72, 115, 336, 376).

FRON. — La vie et les maladies du sang (Paris 1911).

GALL. — Kombiniierter Fall von paroxysmaler Hämoglobinurie und leukämischer Lymphomatose (*Pest. Méd. Klin. Presse*, Budapest, 1914, p. 163).

GAUJOUX. — Crises hémoglobinuriques et hémoglobinurie latente sans hémoglobinémie. Contribution à l'étude des hémoglobinuries rénales (*Montpellier médical*, 1913, XXXVI, p. 462).

GAUJOUX. — Contribution à l'étude de l'origine rénale de

certaines hémoglobinuries chez l'enfant (*Ann. de Méd. et Chir.*, 1913, XVII, p. 237).

GERBER — Zur Pathogenie der paroxysmalen Kältehämo-
globinurie (*Wien. Klin. Woch.*, 1916, p. 1234).

GILBERT. — L'hémoglobinurie paroxystique essentielle
(*Paris médical.*, 1911, p. 497).

GILBERT et CHABROL. — L'hémolyse splénique dans l'into-
xication par le toluylène diamine (*Soc. Biol.*, 18/3/1911).

GILBERT et CHABROL. — Sur un cas d'ictère acholurique
simple avec hémoglobinurie (*Soc. Biol.*, 20/3/1911).

GILBERT, CHABROL et BÉNARD. — Sur la pathologie de l'hé-
moglobinurie paroxystique, syndrome spléno-hépto-rénal
(*Presse médicale*, 1912, XX, p. 1001).

GILBERT et LEREBOUILLET. — Forme rénale de l'ictère acho-
lurique simple (*Soc. Méd.*, 1901, p. 662).

GIROUX. — Trois observations d'hémoglobinurie paroxysti-
que (*Soc. Méd.*, 1917, XLI, p. 1090).

GIROUX. — Même sujet (*Arch. des mal. du cœur*, 1918, XI,
p. 105).

GLAESSNER und PICK. — Serotherapeutische Beobachtungen
bei paroxysmaler Hamoglobinurie (*Zeitschr. f. exper. Path. u.
Thérap.*, 1911, XI, p. 571).

GOODALL. — Paroxysmal haemoglobinuria. A case presen-
ting certain interesting features, with apparent cure by the
administration of calcium lactate (*Jour. Amer. Méd. Assoc.*, Chi-
cago., 1910, LIV, p. 1372).

GRAFE. — Zur Kenntniz der paroxysmalen Hämoglobinu-
rie (*Deutsche Méd. Woch.*, 1911, XXXVII, p. 2035).

GRAFE und MÜLLER — Beiträge zur Kenntniz der P. H.
(*Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol.*, LIX, p. 95, 1908).

GRAWITZ. — Klin. Path. des Blutes, 1896.

GRUNBERG. — A propos d'un cas d'H. P. a frigore, guérie
par le traitement mercuriel (*Clinique Paris*, 1910, V, p. 657).

GUTHRIE. — Family Hæmaturia (*Lancet*, 1902, p. 1243).

HAMMEMA and RYTMA. — Some investigations into a case of P. H. (*Lancet*, 9/12/1922).

HARLEY. — *Lancet*, 1865, I, pp. 64 et 568.

HASSAL. — *Lancet*, 1865, II, p. 368.

HAUSHALTER. — L'hémoglobinurie paroxystique chez un enfant de 4 ans. (*Ann. de Méd. et Chir. infant.*, Paris, 1910, XIV, p. 496).

HAYEM. — Sur un cas d'hémoglobinurie dans le cours d'un rhumatisme aigu (*Soc. Méd.*, 10/2/1888).

HAYEM. — Nouvelle contribution à l'étude de l'hémoglobinurie, paroxystique (*Soc. Méd.*, 8/3/1889).

HAYEM. — Du sang et de ses altérations (Paris, 1889).

HAYEM. — Sur un cas d'hémoglobinurie paroxystique (*Gazette des Hôp.*, 8/1895).

HAYEM. — Sur une variété particulière d'ictère chronique. Ictère infectieux chronique splénomégalique (*Presse Méd.*, 1898, p. 121).

HAYEM. — Leçons sur les maladies du sang, 1900.

HERTZ et MAMROT. — De l'hémoglobinurie paroxystique (*Arch. de méd. expér. et d'anato. path.*, 1912, XXIV, p. 561).

HORNUS. — Hémoglobinurie paroxystiques. Essai pathogénique (*Thèse Lyon*, 1904).

HYMANS VAN DEN BERGH. — Untersuchungen ueber die Hä-molyse bei der paroxysmalen Hämoglobinurie (*Berl. Klin. Woch.*, 1909, XXVII et XXXV).

HYMANS VAN DEN BERGH. — Ictère hémolytique avec crises hémoglobinuriques et fragilité globulaire (*Revue de médecine*, 1911, p. 63).

IDEI. — Ueber einem Fall von Paroxysmaler Hämoglobinurie mit autopsie (*Mitteilung. an der Méd. Fak. der Kais. Univ. Tokio* 1916 17, XVI, p. 35).

JEHLE. — Beitrag zur sogenannte « Marschlämoglobinurie » (*Wien. Klin. Woch.*, 1913, XXVI, p. 325).

JOLTRAIN. — Urticaire par fatigue et colloïdoclasie. (*Soc. Méd.*, 4/3/1921).

KLEIN. — Marschhämoglobinurie (*Berl. Klin. Woch.*, 1920, II, p. 974).

KROKIEWICZ. — Ueber paroxysmale Hämoglobinurie (*Wien. Klin. Woch.*, 1911, XXXIV, p. 487).

KUMAGAI et INONE. — Beitrag zur Kenntniz der paroxysmalen Hämoglobinurie (*Mitteil. an der Med. Fak. der Kais. Univ. Tokyo*, 1913, X, p. 243).

KUMAGAI et INONE. — Même titre (*Deutsche med. Woch.*, 1912, XXXVIII, p. 361).

KUMAGAI et INONE. — Cité dans (*Berl. Klin. Woch.*, 1912, I, p. 467).

KUMAGAI et ITO. — Weitere Untersuchungen über paroxysmale Hämoglobinurie (*Mitteil. an der med. Fak. der Kais. Univ. Tokyo*, 1916-17, XVI, p. 227).

KYRALIFI. — Beitrag zur Pathogenese der paroxysmalen Hämoglobinurie (*Folia serologica Leipzig*, 1910, V, p. 277).

LAHILLE. — Synthèse et critique des théories pathogéniques des hémoglobinuries humaines observées en Europe et principalement en France (*Thèse Paris*, 1912-13).

LANGSTEIN. — Ueber paroxysmale Hämoglobinurie im Kindersalter (*Berl. Klin. Woch.*, 1905, XXXIV).

LE CALVÉ. — Crise vasculo-sanguine par ligature d'un membre (*Presse médicale*, 1923, p. 78).

LEJEUNE. — Soc. Méd. de Bâle 1/7/1915 cf. (*Berl. Klin. Woch.*, 1915, XXXIII, p. 884).

LÉPINE. — Contribution à l'étude de l'hémoglobinurie paroxystique (*Rev. de Méd. et de Chir.*, 1880).

LÉPINE. — Pathologie de l'hémoglobinurie (*Soc. Méd.*, 1888).

LERMOYEZ. — Coryza spasmodique a frigore. Manifestations de colloïdoclasie. Crise hémoclasique provoquée par le froid (*Soc. Méd.*, 22/7/1921).

LÉVY-VALENSI. — Considérations à propos de deux cas d'hémoglobinurie paroxystique (*Gazette des Hôpitaux*, 1910, LXXX, p. 1515).

LICHTHEIM. — Ueber périodische Hämoglobinurie (*Volkmanns Sammlung Klin. Vorträge*, 1878, CXXXIV).

LICHWITZ. — Ueber Marschhämoglobinurie (*Berl. Klin. Woch.*, 1916, II, p. 1233).

LORANT. — Ueber das Hämolysin der paroxysmalen Hämoglobinurie (*Deutsche Archiv. f. Klin. Med.*, Leipzig, 1918, CXXVI, p. 148).

LUCET. — Hémoglobinurie paroxystique du cheval (*Presse médicale*, 1910, XVIII, p. 417).

LUDKE. — *Berl. Klin. Woch.*, 1924, I, p. 993.

MACALISTER. — The pathology of paroxysmal heamoglobinuria. A critical review (*Guy's Hosp. Report*, London, 1909, LXIII, p. 39).

MACKENZIE. — *Lancet*, 1883, I.

MANNABERG und DONATH. — *Arch. f. klin. Med.*, LIV.

MATSUO. — Ueber die klinischen und serologischen Untersuchungen der paroxysmalen Hämoglobinurie, zugleich ein Beitrag zur Kenntniz der Isolysin (*Deutsche Arch. f. Klin. Med. Leipzig*, 1912, CVII, p. 335).

MEYER. — Ueber paroxysmale Hämoglobinurie (*Verhandl. d. Gesellschaft deutsch. Naturforsch. u. Aertze*, 1909, II, p. 66).

MEYER und EMMERICH. — Ueber paroxysmale Hämoglobinurie (*Deutsche Arch. f. Klin. Med.*, 1909, XCVI, p. 287).

MEYER. — Typische paroxysmale Hämoglobinurie (*Deutsche Med. Woch.*, 1915, XLI, p. 844).

MEYER-BETZ. — Zur vergleichenden pathologie der paroxysmalen Hämoglobinurie (*Deutsche arch. f. Klin. Med.*, 1911, CIII, p. 150).

MEYER-BETZ. — *Zeitschrift f. Kinderh.*, 1911, LXXIII, p. 533.

MILLER. — Ueber die Histologie der Niere bei Hämoglobinurie auf Grund electiver Hämoglobinfärbung (*Centralblatt f. allgem. Path. u. path. Anat.*, 1911, XXII, p. 1025).

MILLER. — Ueber Hämoglobinurie (*Berl. Klin. Woch.*, 1912, p. 1921).

MOLINARI. — La cura dell' emoglobinuria parossistica a frigore (*Riforma med. Napoli*, 1910, XXXVI, p. 211).

MONTAGNARI. — Crise hémoclasique et hémoglobinurie paroxystique (*Presse médicale*, 24/12/1921).

MORO, NODA et BENJAMIN. — Paroxysmale Hämoglobinurie und Hämolyse in vitro (*Münch. Med. Woch.*, 1909, XI, p. 545).

MORO, NODA et BENJAMIN. — Même titre (*Berl. Klin. Woch.*, 1909, V).

MOSS. — Paroxysmal hæmoglobinuria. Blood studies in 3 cases (*John Hopkins Hosp. Bull. Baltimore*, 1911, XXII, p. 238).

MOSS. — Même titre (*Folia Serologica Leipzig*, 1911, VII, p. 1117).

MURRI. — Della emoglobinuria da freddo (*Gazetta di Bologna*, 1878).

NEILSON and TERRY. — Paroxysmal hæmoglobinuria. Experimental study of a case (*Arch. Int. Med. Chicago*, 1910, V, p. 577).

NESS. — Paroxysmal hæmoglobinuria in a girl aged 7, years (*Tr. Med. Chir. Soc. Glasgow.*, 1911, X, p. 127).

NOLF. — Accès d'hémoglobinurie paroxystique a frigore supprimés par des injections de propeptone (*Soc. Méd.*, 1909, XXVIII, p. 687).

OPPENHEIM. — Hémoglobinurie paroxystique (*Progrès médical*, 1913, p. 308).

PARISOT et HEULLY. — Chlorure de calcium et résistance globulaire. Recherches sur le pouvoir antihémolytique du chlorure de calcium (*Soc. Biol.*, 1, 1912, p. 39).

PAVY. — On hæmoglobinuria (*Lancet*, 1865, II, p. 33).

PERIVIER. — Crises angioneurotiques récidivantes caractérisées par des poussées d'urticaire, des troubles gastro-intestinaux avec hémoglobinurie et hématurie (*Soc. Méd.*, 1908, II, p. 886).

PLEHN. — *Deutsche Med. Woch.*, 1914, XXVIII.

PRIOR. — Beitrag zur Lehre von dem Wesen der paroxysmalen Hämoglobinurie (*Münch. Med. Woch.*, 1888, p. 495).

PONFICK. — Ueber Hämoglobinurie und ihre Folgen (*Berl. Klin. Woch.*, 1883, XXVI).

PORGES. — Marschhämoglobinurie (*Berl. Klin. Woch.*, 1913, I, p. 425).

POUMEYRAC. — Fièvre bilieuse hémoglobinurique déterminée par la distomatose hépatique (*Ann. d'hygiène et de médecine*, 1912, XV, p. 612).

PRINGSHEIM. — Ueber die Beeinflussung des hämoglobinurischen Anfalles durch Cholesterin (*Münch. Med. Woch.*, 1912, p. 1737).

PRINGSHEIM. — Marschhämoglobinurie (*Berl. Klin. Woch.*, 1912, II, p. 1725).

PRINGSHEIM. — *Berl. Klin. Woch.*, 1913, I, p. 137.

PRINGSHEIM. — Zur Behandlung der paroxysmalen Hämoglobinurie (*Med. Klin. Berlin*, 1913, IX, p. 254).

QUERNER. — Paroxysmale Hämoglobinurie (*Berl. Klin. Woch.*, 1918, LV, p. 147).

QUERNER. — Id. (*Deutsche Med. Woch.*, 1918, XIV, p. 447).

QUERNER. — Id. (*Med. Klin. Berlin*, 1918, XIV, p. 303).

QUERNER. — Id. (*Münch. Med. Woch.*, 1918, XV, p. 57).

RAMEAUX-VAREILLES. — Contribution à l'étude des formes anormales de l'hémoglobinurie paroxystique. La forme pseudo-chirurgicale (*Thèse Paris*, 1924).

LESNE et RAVAUT. — Des rapports que présentent entre elles l'hémoglobinurie, la cholurie et l'urobilinurie secondaires à l'hématolyse expérimentale (*Soc. Biol.*, 14 12/1901, p. 1107).

REISS. — Beiträge zur Pathologie und Therapie der Paroxysmalen Hämoglobinurie (*Jahrbuch f. Kinderh. Berlin*, 1913, LXXVIII, p. 725).

RICALDONI. — Autodésensibilisation *a frigore* dans l'hémoglobinurie paroxystique (*Soc. Med.*, 1924, p. 966).

V. RIBBERT. — Bemerkungen zu der Mitteilung von Miller

über die Histologie der Niere bei Hämoglobinurie (*Centralblatt f. allg. Path. und path. Anat.*, 1912 XXIII, p. 69).

ROBIN. — De l'hémoglobinurie provoquée par la marche (*Soc. Méd.*, 14/4/24 1888).

ROBIN. — De l'hémoglobinurie. Pathogénie et traitement. (*Soc. Méd.*, 25/5/1888).

ROCH et LIENGME. — Hémoglobinurie paroxystique et angine érythémateuse *a frigore*. Provocation de la crise par une injection de caséine. (*Soc. Méd.*, 1922: p. 1737).

ROMME. — Hémoglobinurie paroxystique et hémolyse in vitro (*Presse médicale*, 1909, p. 277).

ROQUES. — Troubles vaso-moteurs chez un malade atteint d'hémoglobinurie paroxystique *a frigore*. (*Soc. Méd.*, 1898, p. 135).

ROSIN. — Beitrage zur Lehre von der paroxysmalen Hämoglobinurie (*Verhandl. an der Deutsch. Kong. f. innere Med.* Wiesbaden, 1910, XXVII, p. 454).

RUSSO. — Emoglobinuria parossistica in bambina eredo sifilitica (*Policlinico*, 1917, XXIV, sez. prat., p. 1466).

SALLE. — *Soc. Méd.*, 1888, p. 169).

SALIN. — Pathogénie de l'hémoglobinurie paroxystique *a frigore*. (*Thèse Paris*, 1912-13).

SCALALORI. — L'emoglobinuria (*Ann. d'Ippocrate*, Milano, 1910-11, V, p. 448).

SCHEIDEMANDEL. — Ueber paroxysmale Hämoglobinurie (*Aertzliche Verein Nürnberg*, 19/8/1909 ; *Cité Münch. Med. Woch.*, 1909, XLVIII, p. 500).

SCHIASSI. — L'autoanafilassi *a frigore* nell' emoglobinuria parossistica (*Policlinico*, *Sez. Med.*, 1920, p. 346 et 397).

SALEN. — Etudes sur l'hémoglobinurie par le froid (*Acta Medica Scandinavica.*, 1925).

SILVAGNI. — Emoglobinuria parossistica (*Scritti med. in omaggio a A. Murri*, Bologna, 1912, p. 137).

SQUIRE. — A case of paroxysmal hæmoglobinuria (*British med. Jour.*, 1913, I, p. 768).

TEDEZKO. — Eigenartige Kombination von paroxysmaler Hämoglobinurie mit Nierenschädigung (*Wien. Klin. Woch.*, 1912, XXXVIII, p. 1416).

TEDEZKO. — Même sujet (*Mitt. d. d. Gesellschaft f. inn. Med. u. Kinderh. Wien*, 1912, p. 45).

TIXIER et TROISIER. — Arthropathies autotoxiques dans un cas d'hémoglobinurie paroxystique (*Gazette des Hôpitaux*, 1909, LXXXII, p. 1795).

THOMSON. — Hémoglobinurie paroxystique par exercices physiques, chocs psychiques et traumatismes (*Amer. Med. News.*, 1903).

THORN. — A case of paroxysmal hæmoglobinuria (*Lancet*, 26/6/1913).

V. TORDAY. — Ein Fall von paroxysmaler Hämoglobinurie (*Pest. Med. Chir. Presse Budapest.*, 1913, XLIX, p. 183).

TRAMONTANO. — Su di un caso di emoglobinuria parossistica a frigore. (*Rassegna Internaz. di Clin. e Terap. Napoli*, 1921, II, p. 1919).

VAST. — *Thèse Paris*, 1899.

P. E. WEIL et CHEVALLIER. — Influence de certaines solutions salines et en particulier de la solution isotonique de chlorure de sodium sur les propriétés hémolytiques du sérum d'un malade atteint d'hémoglobinurie paroxystique (*Soc. Biol.*, 1913, p. 475).

P. E. WEIL et CHEVALLIER. — Un cas d'hémoglobinurie paroxystique (*Soc. Méd.*, 1914, p. 35).

P. E. WEIL et STEIFFEL. — Etude comparative des propriétés hémolytiques du plasma et du sérum des hémoglobinuriques (*Soc. Méd.*, 1925, II p. 1386).

P. E. WEIL. — *Journal Médical Français*, 1922, I.

P. E. WEIL. — Le traitement des leucémies par la radiothérapie. La transfusion dans les anémies intenses ou graves. Un cas d'anémie pernicieuse cryptogénitique traité par des transfusions de sang de pléthorique (*Bulletin Médical*, 1925, p. 1289, 1292, 1296, etc.).

P. E. WEIL. — Les temps de saignement raccourcis (*Soc. Méd.*, 4/7/ 1924).

P. E. WEIL. — *Bulletin médical*, 1924, p. 796.

P. E. WEIL et LAMY. — Sur une cause d'erreur dans la détermination des groupes sanguins due au vieillissement des sérums étalons (*Soc. Méd.*, 1924, I, p. 859).

WEINBERG. — Untersuchungen bei der paroxysmalen Hämoglobinurie. (*Münch. Med. Woch.*, 1921, LVIII, p. 422).

WIDAL et ROSTAINE. — L'insuffisance d'antisensibilisatrice dans le sang des hémoglobinuriques (*Soc. Biol.*, 1905, p. 321).

WIDAL et ROSTAINE. — Id. (suite) (*Soc. Biol.*, 1905, p. 372).

WIDAL et ROSTAINE. — Sérothérapie préventive de l'attaque d'hémoglobinurie paroxystique (*Soc. Biol.*, 1905, p. 397).

WIDAL et ROSTAINE. — Troubles de l'élimination urinaire au cours d'une crise d'H. P. (*Soc. Biol.*, 1908, LXIV, p. 225).

WIDAL et WEISSENBACH. — Nouvelle technique de recherche de l'isosensibilisatrice (*Soc. Méd.*, 1913).

WIDAL, ABRAMI et BRULÉ. — Hémolyse par fragilité globulaire et hémolyse par action plasmatique (*Soc. Biol.*, 1907, p. 348).

WIDAL, ABRAMI et BRULÉ. — *Archives des maladies du cœur*, 1908.

WIDAL, ABRAMI et BRISSAUD. — Action du froid sur la fixation de la sensibilisatrice et du complément sur les hématies (*Soc. Biol.*, 1913, p. 429).

WIDAL, ABRAMI et BRISSAUD. — Etude du processus hémolytique in vitro. Intervention de réactions typiques de Donath et Landsteiner (*Soc. Biol.*, 1913, p. 502).

WIDAL, ABRAMI et BRISSAUD. — Etude du processus hémolytique in vitro, etc... (*Soc. Biol.*, 1913, p. 651).

WIDAL, ABRAMI et BRISSAUD. — L'autoanaphylaxie. Son rôle dans l'hémoglobinurie paroxystique, traitement anti-anaphylactique (*Semaine Médicale*, 1913, p. 613).

WIDAL, ABRAMI et BRISSAUD — Etude sur certains phéno-

mènes de choc observés en clinique, signification de l'hémoclasie (*Presse Médicale*, 1920, p. 181).

WIDAL, ABRAMI et BRISSAUD. — Recherches expérimentales sur l'autocolloïdoclasie *a frigore* (*Acad. des Sciences*, 25/7/1921).

WIDAL, ABRAMI et BRISSAUD. — Considérations générales sur la protéinothérapie et traitement par le choc colloïdal (*Presse Médicale*, 1921, p. 181).

WIDAL, ABRAMI et PASTEUR-VALLÉRY-RADOT. — L'antianaphylaxie (*Presse Médicale*, 1921, p. 781).

WIDAL et PASTEUR-VALLÉRY-RADOT. — Anaphylaxie à l'antipyrine apparue après une longue phase de sensibilisation. Désensibilisation (*Presse Médicale*, 1920, p. 93).

WILCKS. — *Med. Times*, 1879.

YORK and MACFIE. — The mechanism of autolysis in paroxysmal hæmoglobinurie (*British Jour. exper. Path. London*, 1921-22, II, p. 115).

YORKE. — The passage of hæmoglobin through the kidneys (*Ann. Trop. Med. and Parasit.*, Liverpool, 1911-12, V, p. 401).